



Jornal Brasileiro de **Pneumologia**

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 46, Número 2
março | abril
2020

Volume 46, Número 2
março | abril
2020

DESTAQUE

**Série Tuberculose
2020**

**Diretrizes brasileiras
para o tratamento
farmacológico da fibrose
pulmonar idiopática**

**Aspectos
tomográficos das
lesões escavadas
pulmonares múltiplas**



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 46, n. 2, março/abril 2020

EDITOR CHEFE

Bruno Guedes Baldi - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

VICE-EDITOR

Rogerio Souza - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

EDITORES ASSOCIADOSAlfredo Nicodemos da Cruz Santana - HRAN da Faculdade de Medicina da ESCS - Brasília - DF | **Área:** Doenças pulmonares intersticiaisBruno do Valle Pinheiro - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG | **Área:** Terapia intensiva/Ventilação mecânicaDanilo Cortozzi Berton - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Fisiologia respiratóriaDenise Rossato Silva - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratóriasDirceu Solé - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Pneumopatia Edson Marchiori - Universidade Federal Fluminense, Niterói - RJ | **Área:** ImagemFabiano Di Marco - University of Milan - Italy | **Área:** Asma / DPOCFernanda Carvalho de Queiroz Mello - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ | **Área:** Tuberculose/Outras infecções respiratóriasFrederico Leon Arrabal Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** DPOC/Fisiologia respiratória Giovanni Battista Migliori - Director WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care and Research Institute, Tradate - Italy | **Área:** TuberculoseKlaus Irion - School of Biological Sciences, The University of Manchester - United Kingdom | **Área:** Imagem Marcelo Basso Gazzana - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS | **Área:** Circulação pulmonarMárcia Margaret Menezes Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC | **Área:** Asma Otávio Tavares Ranzani - Barcelona Global Health Institute - ISGlobal, Barcelona - Espanha | **Área:** Epidemiologia/Tuberculose /Outras infecções respiratóriasPedro Rodrigues Genta - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Sono Ricardo Mingarini Terra - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Cirurgia torácica e broncoscopiaSimone Dal Corso - Universidade Nove de Julho, São Paulo - SP | **Área:** Fisioterapia respiratória/Exercício Ubiratan de Paula Santos - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP | **Área:** Tabagismo/Doenças respiratórias ambientais e ocupacionaisZafeiris Louvaris - University Hospitals Leuven, Leuven - Belgium | **Área:** Fisiologia respiratória**CONSELHO EDITORIAL**

Alberto Cukier - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Alvaro A. Cruz - Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA

Ana C. Krieger - Weill Cornell Medical College - New York - USA

Ana Luiza Godoy Fernandes - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

Antonio Segorbe Luis - Universidade de Coimbra, Coimbra - Portugal

Ascedio Jose Rodrigues - Universidade de São Paulo - São Paulo - SP

Brent Winston - University of Calgary, Calgary - Canada

Carlos Alberto de Assis Viegas - Universidade de Brasília, Brasília - DF

Carlos Alberto de Castro Pereira - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

Carlos M. Luna - Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina

Carmen Silvia Valente Barbas - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Celso Ricardo Fernandes de Carvalho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Dany Jasnowodolinski - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Denis Martinez - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

Douglas Bradley - University of Toronto, Toronto, ON - Canada

Emílio Pizzichini - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC

Fábio Biscegli Jatene - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Frank McCormack - University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, OH - USA

Geraldo Lorenzi Filho - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Gilberto de Castro Junior - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Gustavo Javier Rodrigo - Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo - Uruguay

Ilma Aparecida Paschoal - Universidade de Campinas, Campinas - SP

C. Isabela Silva Müller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá

J. Randall Curtis - University of Washington, Seattle, Wa - USA

John J. Godleski - Harvard Medical School, Boston, MA - USA

José Alberto Neder - Queen's University - Ontario, Canada

José Antonio Baddini Martinez - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP

José Dirceu Ribeiro - Universidade de Campinas, Campinas - SP

José Miguel Chatkin - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

José Roberto de Brito Jardim - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ

Kevin Leslie - Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN - USA

Luiz Eduardo Nery - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP

Marc Miravittles - University Hospital Vall d'Hebron - Barcelona, Catalonia - Spain

Marisa Dolnikoff - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Marli Maria Knorst - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

Mauro Musa Zamboni - Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro - RJ

Nestor Muller - Vancouver General Hospital, Vancouver, BC - Canadá

Noé Zamel - University of Toronto, Toronto, ON - Canada

Oliver Augusto Nascimento - Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP

Paul Noble - Duke University, Durham, NC - USA

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Paulo Manuel Pêgo Fernandes - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Peter J. Barnes - National Heart and Lung Institute, Imperial College, London - UK

Renato Sotto Mayor - Hospital Santa Maria, Lisboa - Portugal

Richard W. Light - Vanderbilt University, Nashville, TN - USA

Rik Gosselink - University Hospitals Leuven - Bélgica

Robert Skomro - University of Saskatoon, Saskatoon - Canadá

Rubin Tudor - University of Colorado, Denver, CO - USA

Sérgio Saldanha Menna Barreto - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS

Sonia Buist - Oregon Health & Science University, Portland, OR - USA

Talmadge King Jr. - University of California, San Francisco, CA - USA

Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz - Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP

Vera Luiza Capelozzi - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP

Associação Brasileira
de Editores Científicos

Publicação Indexada em:
Latindex, LILACS, Scielo
Brazil, Scopus, Index
Copernicus, ISI Web of
Knowledge, MEDLINE e
PubMed Central (PMC)

Disponível eletronicamente nas
versões português e inglês:
www.jornaldepneumologia.com.br
e www.scielo.br/jbpneu

ISI Web of KnowledgeSM

SCOPUS



INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL





SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Secretaria: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398- 900 Brasília - DF, Brasil.

Telefone (55) (61) 3245- 1030/ 0800 616218. Site: www.sbpt.org.br.

E- mail: sbpt@sbpt.org.br

O **Jornal Brasileiro de Pneumologia** ISSN 1806-3713, é uma publicação bimestral da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Os conceitos e opiniões emitidos nos artigos são de inteira responsabilidade de seus autores. Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Diretoria da SBPT (Biênio 2019-2020):

Presidente: Dr. José Miguel Chatkin - RS

Presidente Eleita (biênio 2021/2022): Dra. Irma de Godoy - SP

Secretário Geral: Dra. Raquel Melo Nunes de Carvalho - DF

Diretor de Defesa Profissional: Dr. Flávio Mendonça Andrade da Silva - MG

Diretor Financeiro: Dr. Luiz Paulo Pinheiro Loivos - RJ

Diretor de Assuntos Científicos: Dr. José Antônio Baddini Martinez - SP

Diretor de Ensino e Exercício Profissional: Dr. Alberto Cukier - SP

Diretora de Comunicação: Dra. Tatiana Galvão - BA

Presidente do Congresso SBPT 2020: Dr. Mário Terra Filho - SP

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia: Dr. Bruno Guedes Baldi - SP

CONSELHO FISCAL (Biênio 2019-2020)

Efetivos: Dr. Ronaldo Rangel Travassos Júnior, Dr. David Vogel Koza, Dr. Jamocyr Moura Marinho

Membros Suplentes: Dr. Márcio Andrade Martins, Dr. Fernando Antônio Mendonça Guimarães, Dr. Thúlio Marques Cunha

COORDENADORES DOS DEPARTAMENTOS DA SBPT:

Departamento Cirurgia Torácica: Sérgio Tadeu Lima Fortunato Pereira

Departamento de Distúrbios Respiratórios do Sono: Sônia Maria G. P. Togeiro Moura

Departamento Endoscopia Respiratória: Guilherme Sôstenes Costa Montal

Departamento Função Pulmonar: Maria Raquel Soares

Departamento imagem: Bruno Hochhegger

Departamento Patologia pulmonar: Vera Luiza Capelozzi

Departamento Pneumopediatria: Diego Djones Brandenburg

COORDENADORES DAS COMISSÕES CIENTÍFICAS DA SBPT:

Comissão DPOC: Paulo José Zimmermann Teixeira

Comissão Asma Brônquica: Maria Alenita de Oliveira

Comissão Câncer de Pulmão: Gustavo Faibischew Prado

Comissão Circulação Pulmonar: Caio Júlio Cesar dos Santos Fernandes

Comissão de Doenças Respiratórias Ambientais e Ocupacionais: Carlos Nunes Tietboehl-Filho

Comissão de Epidemiologia e Pesquisa: Juliana Carvalho Ferreira

Comissão de Fisioterapia: Flávio Maciel Dias de Andrade

Comissão Doença Pulmonar Avançada: Licia Zanol Lorencini Stanza-ni

Comissão Doenças intersticiais: Ronaldo Adib Kairalla

Comissão Fibrose Cística: Rodrigo Abensur Athanazio

Comissão Infecções Respiratórias: Rosemeri Maurici da Silva

Comissão Pleura: Roberta Karla Barbosa de Sales

Comissão Tabagismo: Luiz Fernando Ferreira Pereira

Comissão Terapia Intensiva: Eduardo Leite Vieira Costa

Comissão Tuberculose: Denise Rossato Silva

SECRETARIA ADMINISTRATIVA DO JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA

Endereço: SCS Quadra 01, Bloco K, Asa Sul, salas 203/204. Edifício Denasa, CEP 70398-900 - Brasília - DF, Brasil. Telefone (55) (61) 3245-1030/ 0800 616218.

Analista Editorial: Luana Maria Bernardes Campos.

E-mail: jbp@jbp.org.br | jbp@sbpt.org.br

Tiragem: 4000 exemplares | **Tamanho:** 18 × 26,5 cm

Distribuição: Gratuita para sócios da SBPT e bibliotecas

Impresso em papel livre de ácidos

APOIO:



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



Expediente



Jornal Brasileiro de Pneumologia

Publicação Contínua e Bimestral, J Bras Pneumol. v. 46, n. 2, março/abril 2020

EDITORIAL

Série tuberculose 2020

Denise Rossato Silva, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Giovanni Battista Migliori

Em época de estratégia pelo fim da tuberculose, é melhor prevenir do que tratar

Ana Paula Santos, Denise Rossato Silva, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello

Radiômica de imagens de TC de características benignas e malignas de lesões pulmonares cavitárias múltiplas

Erique Guedes Pinto, Diana Penha, Klaus Irion

Tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática: hora de sair da zona de conforto?

Giacomo Sgalla, Luca Richeldi

EDUCAÇÃO CONTINUADA: IMAGEM

Opacidades em vidro fosco associadas a cistos pulmonares

Edson Marchiori, Bruno Hochhegger, Gláucia Zanetti

EDUCAÇÃO CONTINUADA: METODOLOGIA CIENTÍFICA

Estimando risco em estudos clínicos: razão de chances e razão de risco

Joaquin Maritano Furcada, Cecília Maria Patino, Juliana Carvalho Ferreira

EDUCAÇÃO CONTINUADA: FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

Identificando a disfunção de pequenas vias aéreas em asma na prática clínica

Natalie Jackson, Jethin Rafique, Dave Singh

ARTIGO ORIGINAL

Lesões escavadas pulmonares múltiplas em TC: achados de imagem para diferenciação entre etiologia maligna e benigna

Irai Luis Giacomelli, Marcelo Barros, Gabriel Sartori Pacini, Stephan Altmayer, Matheus Zanon, Adriano Basso Dias, Carlos Schüler Nin, Roger Pirath Rodrigues, Edson Marchiori, Guilherme Watte, Bruno Hochhegger

Comparação entre os resultados de espirometria após tratamento para tuberculose pulmonar em pacientes com e sem doença pulmonar prévia: um estudo multicêntrico

Eliane Viana Mancuzo, Eduardo Martins Netto, Nara Sulmonett, Vanessa de Souza Viana, Júlio Croda, Afranio Lineu Kritski, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Simone de Souza Elias Nihues, Karen Rosas Sodre Azevedo, Silvana Spíndola de Miranda

Associação entre apresentação radiológica e tempo decorrido para o diagnóstico da tuberculose pulmonar no serviço de emergência de um hospital universitário

Guilherme Seara Muller, Carlo Sasso Faccin, Denise Rossato Silva, Paulo de Tarso Roth Dalcin

Fatores associados à tuberculose e à tuberculose multirresistente em pacientes atendidos em um hospital de referência terciária em Minas Gerais, Brasil

Valéria Martins Soares, Isabela Neves de Almeida, Lida Jouca de Assis Figueredo, João Paulo Amaral Haddad, Camila Stefanie Fonseca de Oliveira, Wânia da Silva Carvalho, Silvana Spindola de Miranda

Efeitos da morte cerebral na microvasculatura pulmonar em um modelo experimental de doador de pulmão

Rafael Simas, Fernando Luiz Zanoni, Raphael dos Santos Coutinho e Silva, Luiz Felipe Pinho Moreira

O papel da aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica na linfonodomegalia intratorácica isolada em pacientes não neoplásicos: um dilema comum na prática clínica

Lília Maia Santos, Viviane Rossi Figueiredo, Sergio Eduardo Demarzo, Addy Lidvina Mejia Palomino, Márcia Jacomelli

Efeitos da vareniclina no tecido pulmonar em modelo animal

Hilal Ermis, Hakan Parlakpınar, Hulya Elbe, Nigar Vardi, Alaaddin Polat, Gazi Gulbas

Micobactérias não tuberculosas em pacientes com suspeita de tuberculose e a diversidade genética de *Mycobacterium avium* no extremo sul do Brasil

Caroline Busatto, Júlia Silveira Vianna, Ana Barbara Scholante Silva, Rossana Basso, Jussara Silveira, Andrea Von Groll, Ivy Bastos Ramis, Pedro Eduardo Almeida da Silva

COMUNICAÇÃO BREVE

Apresentação tomográfica da infecção pulmonar na COVID-19: experiência brasileira inicial
Rodrigo Caruso Chate, Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca, Rodrigo Bastos Duarte Passos, Gustavo Borges da Silva Teles, Hamilton Shoji, Gilberto Szarf

ARTIGO ESPECIAL

Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia baseado na metodologia GRADE

José Baddini-Martinez, Juliana Ferreira, Suzana Tanni, Luis Renato Alves, Benedito Francisco Cabral Junior, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, Talita Jacon Cezare, Claudia Henrique da Costa, Marcelo Basso Gazzana, Sérgio Jezler, Ronaldo Adib Kairalla, Leticia Kawano-Dourado, Mariana Silva Lima, Eliane Mancuzo, Maria Auxiliadora Carmo Moreira, Marcelo Palmeira Rodrigues, Sílvia Carla Sousa Rodrigues, Adalberto Sperb Rubin, Rogério Lopes Rufino, Leila John Marques Steidle, Karin Storrer, Bruno Guedes Baldi

ARTIGO DE REVISÃO

Manejo da tuberculose multirresistente: elementos centrais das recomendações brasileiras
Jaqueline Garcia de Almeida Ballester, Juliana Masini Garcia, Valdes Roberto Bollela, Antonio Ruffino-Netto, Margareth Maria Pretti Dalcolmo, Ana Carolina Scarpel Moncaio, Nicolý Sanches Miguel, Isabela Zaccaro Rigolin, Pedro Fredemir Palha

Esquemas mais curtos de tratamento da tuberculose: o que há de novo?
Denise Rossato Silva, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello, Giovanni Battista Migliori

CARTA AO EDITOR

Custo da medicina de precisão em um centro de referência para o tratamento de fibrose cística
Fernando Augusto Lima Marson

Pneumonia por COVID-19: qual o papel da imagem no diagnóstico?
Jose de Arimateia Batista Araujo-Filho, Marcio Valente Yamada Sawamura, André Nathan Costa, Giovanni Guido Cerri, Cesar Higa Nomura

Análise da incidência da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* entre profissionais de saúde da atenção básica em duas capitais do Brasil
Otávio Caliani Lima, Fernanda Mattos de Souza, Thiago Nascimento do Prado, Romildo Luiz Monteiro Andrade, Ethel Leonor Noia Maciel

Diagnóstico bacteriológico de tuberculose na população privada de liberdade: ações desenvolvidas pelas equipes de atenção básica prisional
Karine Zennatti Ely, Renata Maria Dotta, Carla Adriane Jarczewski, Andréia Rosane de Moura Valim, Lia Gonçalves Possuelo

“Pensando dentro da caixa”: cuidados com o nebulizador, armazenamento seguro e risco de infecção na fibrose cística
Lauren Alexander, Jane Carson, John McCaughan, John Edmund Moore, Beverley Cherie Millar

IMAGENS EM PNEUMOLOGIA

Pneumonia por COVID-19 e o sinal do halo invertido
Lucas de Pádua Gomes de Farias, Daniel Giunchetti Strabelli, Márcio Valente Yamada Sawamura

Aspergilose endobrônquica
Laerte Pastore Junior, Ricardo Antônio Bonifácio de Moura, Rodrigo Romling Rotheia Júnior

CORRESPONDÊNCIA

Diferença entre capacidade vital lenta e capacidade vital forçada no diagnóstico de limitação ao fluxo aéreo
Carlos Alberto de Castro Pereira

Resposta dos autores
Jonathan Jerias Fernandez, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano, Flavia de Almeida Filardo Vianna, Sérgio Roberto Nacif, Roberto Rodrigues Junior, Sílvia Carla Sousa Rodrigues



Série tuberculose 2020

Denise Rossato Silva¹ , Fernanda Carvalho de Queiroz Mello² ,
Giovanni Battista Migliori^{3,4} 

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a tuberculose é a principal causa de morte por um único agente infeccioso em todo o mundo,⁽¹⁾ além de ser a principal causa de morte entre pessoas vivendo com HIV. Em 2018, havia um número estimado de 10 milhões de novos casos de tuberculose em todo o mundo, e 1,5 milhão de pessoas morreram devido à doença. No mesmo ano no Brasil, a incidência de tuberculose foi de 45 casos/100.000 habitantes, e a taxa de mortalidade relacionada à tuberculose foi de 2,3 óbitos/100.000 habitantes.⁽¹⁾ Portanto, em comemoração ao Dia Mundial da TB, em 24 de março, esta edição do JBP apresenta vários artigos com foco em diversos aspectos do controle da tuberculose.

Em 2018, 484.000 pessoas em todo o mundo desenvolveram tuberculose resistente à rifampicina, e 78% delas apresentaram tuberculose multirresistente (TBMR).⁽¹⁾ Em dezembro de 2019, a OMS emitiu uma comunicação rápida promovendo mudanças importantes no tratamento da TBMR,⁽²⁾ e o primeiro relatório global sobre os efeitos adversos dos medicamentos antituberculosos foi publicado.^(3,4) Nesta edição do JBP, um estudo de revisão⁽⁵⁾ fornece uma visão geral do manejo da TBMR no Brasil, de 2004 a 2018, demonstrando as modificações nas recomendações nacionais. Outro estudo,⁽⁶⁾ que investigou fatores de risco para TBMR, mostrou que ter realizado tratamento anterior para tuberculose e apresentar cavitação em radiografias de tórax estão associados à TBMR.

Entre 2000 e 2018, 58 milhões de vidas foram salvas através do diagnóstico e tratamento eficazes da tuberculose. A radiografia de tórax é uma ferramenta essencial para a detecção precoce da tuberculose e apresenta maior sensibilidade para o diagnóstico de tuberculose pulmonar do que a triagem de sintomas de tuberculose.⁽⁷⁾ Muller et al.⁽⁸⁾ relataram que o tempo médio a partir da primeira radiografia de tórax até o diagnóstico de tuberculose na sala de emergência de um hospital terciário foi de 2 dias. A cavitação na radiografia de tórax foi um fator independente associado a um diagnóstico mais precoce. Embora a hospitalização permita um gerenciamento rápido de casos e favoreça um diagnóstico mais rápido, a indisponibilidade de testes diagnósticos rápidos, como o teste molecular rápido Xpert MTB/RIF para tuberculose, pode resultar em atrasos inaceitáveis no diagnóstico.

A detecção e o tratamento de casos são elementos centrais do controle da tuberculose, especialmente em prisões. Os autores de uma carta publicada nesta edição

do JBP⁽⁹⁾ descreveram o diagnóstico bacteriológico da tuberculose no sistema prisional no sul do Brasil, onde a prevalência da tuberculose é de 2.488 casos/100.000 habitantes. Eles relataram que o teste Xpert MTB/RIF estava disponível para apenas 13,6% das equipes de atenção primária nas prisões e que o número de profissionais de saúde era insuficiente para atender à demanda. Os atrasos na detecção e no tratamento de casos de tuberculose devem ser minimizados a fim de melhorar o controle da tuberculose nas prisões.

A falta de adesão ao tratamento e a perda de seguimento estão associadas a uma maior duração do tratamento nos casos de tuberculose sensível a medicamentos. Além disso, a taxa de sucesso do tratamento com esquemas mais longos é baixa (aproximadamente 50%) nos casos de TBMR. Portanto, esquemas mais curtos com medicamentos existentes ou repropostos podem melhorar significativamente as taxas de sucesso no manejo e tratamento da tuberculose.^(1,10) Um estudo de revisão nesta edição do JBP⁽¹¹⁾ relata avanços recentes e achados de ensaios clínicos em andamento visando diminuir os esquemas para tuberculose sensível a medicamentos e TBMR.

Além do diagnóstico e tratamento adequados, o tratamento preventivo da tuberculose, incluindo o controle de infecções nos serviços de saúde, é um componente essencial da estratégia *End TB* da OMS.⁽¹²⁾ Em 2017, 9.299 casos de tuberculose foram relatados entre profissionais de saúde, sendo 11% desses casos no Brasil.⁽¹⁾ Os autores de outra carta publicada nesta edição do JBP descreveram um estudo de coorte prospectivo no qual avaliaram a infecção latente por tuberculose (ILT) entre profissionais de saúde na atenção básica.⁽¹³⁾ Utilizando o teste *QuantiferON-TB Gold In-Tube* (QFT; QIAGEN, Hilden, Alemanha), os autores observaram que a prevalência de ILTB foi de 23,3% entre os profissionais de saúde avaliados. Esse foi o primeiro estudo⁽¹³⁾ a avaliar a prevalência de ILTB em profissionais de saúde da atenção básica no Brasil, destacando a necessidade de monitoramento e triagem regulares desses profissionais.

Mesmo após o tratamento adequado da tuberculose, as sequelas pulmonares podem prejudicar a função pulmonar e a qualidade de vida.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Um estudo transversal multicêntrico realizado no Brasil e incluído nesta série sobre tuberculose⁽¹⁷⁾ comparou pacientes com tuberculose pulmonar com e sem doença pulmonar prévia, em termos de alterações espirométricas após o tratamento. Os autores mostraram que o comprometimento da função pulmonar era comum após o tratamento da tuberculose

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Instituto de Doenças do Tórax – IDT – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.

4. Blizard Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom.

pulmonar, independentemente de o paciente ter história de tabagismo ou de doença pulmonar prévia. Eles concluíram que a espirometria é aconselhável para pacientes que desenvolvem dispneia de nível 2-4 ou alterações radiológicas importantes após o tratamento da tuberculose pulmonar.

Esta série sobre tuberculose, dedicada à celebração do Dia Mundial da TB, destaca vários artigos sobre tuberculose, com o objetivo de fornecer uma visão geral do diagnóstico e tratamento da tuberculose. Esperamos que esta série leve a um melhor gerenciamento de casos e a novas linhas de pesquisa em tuberculose.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2020 Jan 01]. Global tuberculosis report 2019. [Adobe Acrobat document, 297p.]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2020 Jan 01]. Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2019/WHO_RapidCommunicationMDR_TB2019.pdf?ua=1
3. Akkerman O, Aleksa A, Alffenaar JWW, Al-Marzouqi NA, Arias-Guillén M, Belilovski E, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study. *Int J Infect Dis*. 2019;83:72-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.03.036>
4. Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kuksa L, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J*. 2019;54(6):1901522. <https://doi.org/10.1183/13993003.01522-2019>
5. Ballesterio JGA, Garcia JM, Bollela VR, Ruffino-Netto A, Dalcomo MMP, Moncao ACS, et al. Management of multidrug-resistant tuberculosis: main recommendations of the Brazilian guidelines. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20190290.
6. Soares VM, Almeida IN, Figueredo LJA, Haddad JPA, Oliveira CSF, Carvalho WS, et al. Factors associated with tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis in patients treated at a tertiary referral hospital in the state of Minas Gerais, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20180386.
7. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2020 Jan 01]. Chest radiography in tuberculosis detection. Available from: https://www.who.int/tb/publications/Radiography_TB_factsheet.pdf?ua=1
8. Muller GS, Faccin CS, Silva DR, Dalcin PTR. Association between the radiological presentation and elapsed time for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in the emergency department of a university hospital. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20180419.
9. Ely KZ, Dotta RM, Jarczewski CA, Valim ARM, Possuelo LG. Bacteriological diagnosis of tuberculosis in prison inmates: actions taken by the primary health care teams in prisons. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20190179.
10. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700387. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
11. Silva DR, Mello FCQ, Migliori GB. Shortening antituberculosis regimens: what is new? *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20200009.
12. Migliori GB, Nardell E, Yedibayev A, D'Ambrosio L, Centis R, Tadolini M, et al. Reducing tuberculosis transmission: a consensus document from the World Health Organization Regional Office for Europe. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1900391. <https://doi.org/10.1183/13993003.00391-2019>
13. Lima OC, Souza FM, Prado TN, Andrade RLM, Maciel ELN. Analysis of the incidence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection among primary health care professionals in two Brazilian capitals. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20190201.
14. Tiberi S, Torrico MM, Rahman A, Krutikov M, Visca D, Silva DR, et al. Managing severe tuberculosis and its sequelae: from intensive care to surgery and rehabilitation. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20180324. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180324>
15. Visca D, Zampogna E, Sotgiu G, Centis R, Saderi L, D'Ambrosio L, et al. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis pulmonary sequelae. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1802184. <https://doi.org/10.1183/13993003.02184-2018>
16. Muñoz-Torrico M, Rendon A, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Torres-Duque C, et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):374-385. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000226>
17. Mancuzo EV, Martins Netto E, Sulmonetti N, Viana VS, Croda J, Kritski AL, et al. Spirometry results after treatment for pulmonary tuberculosis: comparison between patients with and without previous lung disease: a multicenter study. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20180198.



Em época de estratégia pelo fim da tuberculose, é melhor prevenir do que tratar

Ana Paula Santos^{1,2} , Denise Rossato Silva³ ,
Fernanda Carvalho de Queiroz Mello¹ 

Em 2015, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou a *End TB Strategy*, que incluiu entre suas metas a redução de 95% na incidência de tuberculose no mundo até 2030.⁽¹⁾ Essa ambiciosa meta, além de depender do diagnóstico e tratamento precoce da doença ativa, visando reduzir a cadeia de transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), enfatiza também a prevenção. O Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública,⁽²⁾ proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil, também tem, entre suas prioridades, o tratamento preventivo da tuberculose.

A infecção latente por tuberculose (ILTb) ocorre quando uma pessoa se encontra infectada pelo Mtb mas sem manifestação da doença ativa.⁽³⁾ Essa condição tem sido considerada uma prioridade por ser uma chave para que sejam alcançadas as metas da OMS e do Ministério da Saúde. Isso é particularmente importante para os profissionais de saúde, que são suscetíveis à transmissão nosocomial da doença e ao risco de ILTB.⁽⁴⁾

De acordo com a OMS, os profissionais de saúde são definidos como pessoas engajadas na promoção, proteção, melhoria e cuidado à saúde da população de um determinado local.⁽⁵⁾ No Brasil, idade acima de 50 anos, ausência de cicatriz da vacina BCG, tabagismo prévio, atuação como enfermeiro, técnico de enfermagem ou agente de saúde da comunidade e uso irregular de máscara N95 no ambiente de trabalho estiveram associados com maior risco de ILTB em profissionais da atenção básica à saúde.⁽⁶⁾

No artigo de Lima et al.,⁽⁷⁾ publicado na presente edição do Jornal Brasileiro de Pneumologia, o teste QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF-GIT; Qiagen, Hilden, Alemanha) foi utilizado para avaliar a incidência da ILTB entre profissionais da atenção básica de saúde em duas cidades brasileiras com elevada incidência de tuberculose: Vitória (ES) e Manaus (AM).

O QTF-GIT é um *interferon gamma release assay* (IGRA, ensaio de liberação de IFN- γ) e quantifica, por meio de um teste imunoenzimático (ELISA), os níveis dessa citocina liberada pelos linfócitos T de memória após a estimulação de uma amostra de sangue total com os antígenos específicos do Mtb, sendo uma das duas alternativas aplicadas para o diagnóstico da infecção micobacteriana, além da prova tuberculínica (PT).⁽³⁾

A principal vantagem do IGRA sobre a PT está no fato de ele não ser influenciado pela vacinação prévia com BCG ou por infecção por micobactérias não tuberculosas, conferindo elevada especificidade do método. As outras vantagens são as seguintes: necessidade de treinamento

simples para a coleta de sangue; ausência de viés de leitura da aplicação do PPD pelo profissional de saúde; realização do teste diretamente em amostra biológica, o que reduziria os riscos de efeitos adversos; e vantagem operacional de não requerer o retorno do paciente para a leitura do resultado do exame. No entanto, são consideradas desvantagens limitantes seu custo elevado quando comparado ao da PT, a necessidade de coleta de sangue, a falta de recomendação para testes seriados, a frequência de resultados indeterminados e a necessidade de um laboratório bem equipado e de manuseio cuidadoso das amostras para a manutenção da viabilidade dos linfócitos.⁽⁸⁾

O estudo de Lima et al.⁽⁷⁾ encontrou uma baixa taxa de conversão do QTF-GIT na população estudada quando comparada com a de outros estudos realizados em amostras semelhantes, isto é, profissionais da atenção básica de saúde em países com alta incidência de tuberculose.

Além das limitações da pesquisa descritas pelos autores, tais como a elevada proporção de perda de seguimento e a ausência de padrão ouro para o diagnóstico de ILTB, soma-se a falta de padronização do QTF-GIT para a realização de testes seriados, tendo em vista a possibilidade de conversão e reversão espontâneas, além da crítica ao custo desse exame em países com recursos limitados.

Dados sobre o uso seriado de IGRAs são escassos e levam em consideração se as conversões identificadas foram verdadeiras ou se refletiram apenas processos imunológicos dinâmicos, dificuldades na reprodutibilidade do teste ou simplesmente variações de pessoa a pessoa.⁽⁹⁾ Conforme os resultados de uma pesquisa canadense, o número de conversões do QTF-GIT foi maior que o esperado e não acompanhado pela conversão da PT. Além disso, exposições ocupacionais não tiveram relação com o número elevado de conversão pelo QTF-GIT, o que sugere que esses resultados podem não refletir uma infecção recente pelo Mtb.⁽⁹⁾

Com relação aos aspectos de custo e efetividade, de acordo com Loureiro et al.,⁽¹⁰⁾ o QTF-GIT foi o teste que classificou corretamente o maior número de indivíduos com ILTB entre profissionais de unidades básicas de saúde no Brasil. Contudo, o teste apresentou a menor relação custo-efetividade quando foi aplicado em um modelo analítico, considerando-se uma coorte hipotética.

O estudo de Lima et al.⁽⁷⁾ sinaliza uma futura aplicação do QTF-GIT em profissionais de saúde visando identificar conversões a partir da exposição ocupacional. No entanto, ele apresenta limitações, tal como a elevada proporção

1. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

de perda de seguimento em sua amostra, além de questionamentos sobre o uso seriado do IGRAs e a utilização de um método ainda com um custo muito elevado. Porém, numa época em que a prevenção da tuberculose ativa vem sendo enaltecida, o uso de métodos alternativos à PT, mais específicos para a identificação de ILTB, deve ser encarado como uma urgência, principalmente em populações de alto

risco, que são potenciais alimentadores da cadeia de transmissão da doença. Estudos que entendam melhor os resultados seriados do teste devem ser estimulados, cumprindo as orientações da *End TB Strategy* ⁽¹⁾ e do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose, ⁽²⁾ como também devem ser avaliadas propostas para uma melhor adesão aos protocolos de testagem e alternativas para a redução dos seus custos.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2019 Dec 26]. The END TB strategy. [Adobe Acrobat document, 20p.]. Available from: http://who.int/tb/End_TB_brochure.pdf
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
4. Uden L, Barber E, Ford N, Cooke GS. Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: An Updated Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(3):ofx137. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx137>
5. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2019 Dec 26]. Counting health workers: definitions, data, methods and global results. [Adobe Acrobat document, 20p.]. Available from: https://www.who.int/hrh/documents/counting_health_workers.pdf
6. Prado TND, Riley LW, Sanchez M, Fregona G, Nóbrega RLP, Possuelo LG, et al. Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among primary health care workers in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2017;33(12):e00154916. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00154916>
7. Lima OC, Souza FM, Prado TN, Andrade RLM, Maciel ELN. Analysis of the incidence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection among primary health care professionals in two Brazilian capitals. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20190201.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
9. Zwerling A, Benedetti A, Cojocariu M, McIntosh F, Pietrangelo F, Behr MA, et al. Repeat IGRAs testing in Canadian health workers: conversions or unexplained variability? *PLoS One*. 2013;8(1):e54748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054748>
10. Loureiro RB, Maciel ELN, Caetano R, Peres RL, Fregona G, Golub JE, et al. Cost-effectiveness of QuantiFERON-TB Gold In-Tube versus tuberculin skin test for diagnosis and treatment of Latent Tuberculosis Infection in primary health care workers in Brazil. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225197>



Radiômica de imagens de TC de características benignas e malignas de lesões pulmonares cavitárias múltiplas

Erique Guedes Pinto¹ , Diana Penha² , Klaus Irion³

O presente número do JBP traz o estudo de Giacomelli et al.,⁽¹⁾ cujo objetivo foi identificar características de lesões cavitárias pulmonares na TC, o que poderia permitir a diferenciação entre características benignas e malignas. As cavidades pulmonares são um dilema diagnóstico comum para os radiologistas porque abrangem uma ampla gama de etiologias que, à primeira vista, podem apresentar características tomográficas morfológicas semelhantes. Os possíveis diagnósticos diferenciais incluem doenças infecciosas, tais como tuberculose, infecções fúngicas e infecções parasitárias, e doenças não infecciosas, tais como doenças malignas e autoimunes.^(2,3) Tuberculose e aspergiloma são causas benignas comuns de lesões pulmonares cavitárias múltiplas. Entre as causas malignas, metástases de doença maligna extratorácica são muito mais comuns do que câncer de pulmão primário.^(2,3)

Giacomelli et al.⁽¹⁾ observaram que a apresentação clínica pode ser semelhante em pacientes com nódulos cavitários múltiplos benignos ou malignos.⁽¹⁾ Portanto, critérios radiológicos que indiquem a natureza dessas lesões podem ser cruciais, particularmente em pacientes que não são candidatos a procedimentos diagnósticos invasivos ou para agilizar as intervenções terapêuticas.

Os autores testaram diversos parâmetros radiológicos e concluíram que um número maior de cavidades indica etiologias malignas.⁽¹⁾ Por outro lado, a presença de nódulos centrolobulares se correlaciona significativamente com etiologias benignas. As observações dos autores reforçam achados de estudos brasileiros anteriores sobre a relação do sinal do halo invertido com nodularidade e tuberculose pulmonar ativa.⁽⁴⁻⁶⁾ O achado de que paredes nodulares ou nódulos em lesões que se apresentam na forma de sinal do halo invertido são fortes indícios de doença granulomatosa, especialmente tuberculose, e não de pneumonia em organização criptogênica, é uma contribuição significativa que permite aos radiologistas estabelecer com segurança a natureza dessas lesões.⁽⁴⁻⁶⁾ No entanto, Franquet et al.⁽⁷⁾ relataram que nódulos centrolobulares e opacidades ramificadas centrolobulares (padrão de árvore em brotamento) também podem ser identificados em alguns tumores metastáticos e na microangiopatia trombótica. Esta última é uma forma rara e distinta de embolia tumoral, com hiperplasia fibrocelular generalizada da íntima de pequenas artérias e arteríolas pulmonares, induzida por microêmbolos tumorais. A apresentação pode ser semelhante à de uma bronquiólite



Figura 1. TC axial na altura dos lobos superiores (janela pulmonar), mostrando lesão cavitária com parede irregular e espessa. Foi realizada biópsia guiada por TC da parede espessa, e a avaliação histológica confirmou o diagnóstico de adenocarcinoma de células não pequenas.

1. Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal.

2. Department of Radiology, Manchester Royal Infirmary, Manchester, United Kingdom.

3. Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom.

infecciosa, com pequenos nódulos centrolobulares e opacidades do tipo árvore em brotamento.⁽⁷⁾

Outra contribuição de Giacomelli et al.⁽¹⁾ é a observação inesperada de que a espessura da parede e o diâmetro da maior lesão, bem como sua localização, não são discriminadores confiáveis de lesões benignas e malignas.

As neoplasias pulmonares que se manifestam como lesões pulmonares císticas estão entre as causas da ausência de correlação entre a espessura da parede e a natureza benigna ou maligna de lesões pulmonares cavitárias. Estas são formas de câncer de pulmão nas quais células cancerosas crescem na parede de um cisto de paredes finas, geralmente de maneira assimétrica em relação a um espessamento focal ou difuso das paredes.^(8,9) Embora a doença maligna possa

ser a causa do cisto, o diagnóstico tende a ser feito mais tarde, quando o espessamento assimétrico das paredes é perceptível na TC (Figura 1).

Os achados de Giacomelli et al.⁽¹⁾ podem apoiar futuras pesquisas sobre a radiômica de lesões pulmonares. O estudo se soma aos achados de Beig et al.,⁽¹⁰⁾ que também ressaltaram a importância da análise da estrutura interna e das regiões perinodulares das lesões pulmonares para distinguir doenças pulmonares malignas de benignas.

Este editorial reconhece a contribuição do estudo,⁽¹⁾ e seu objetivo é instigar novas pesquisas e revisões sistemáticas que contribuam para o desenvolvimento de uma radiômica robusta de imagens torácicas, crucial para um diagnóstico preciso e rápido, minimizando a variabilidade da assistência ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. Giacomelli IL, Barros M, Pacini GS, Altmayer S, Zanon M, Diaset AB, et al. Multiple cavitary lung lesions on CT: imaging findings to differentiate between malignant and benign etiologies. *J Bras Pneumol.* 2019;46(2):e20190024.
2. Nin CS, de Souza VV, Alves GR, Amaral RH, Irion KL, Marchiori E, et al. Solitary lung cavities: CT findings in malignant and non-malignant disease. *Clin Radiol.* 2016;71(11):1132-1136. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.04.009>
3. Parkar AP, Kandiah P. Differential Diagnosis of Cavitary Lung Lesions. *J Belg Soc Radiol.* 2016;100(1):100. <https://doi.org/10.5334/jbr-btr.1202>
4. Alves GR, Marchiori E, Irion K, Nin CS, Watte G, Pasqualotto AC, et al. The halo sign: HRCT findings in 85 patients. *J Bras Pneumol.* 2016;42(6):435-439. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000000029>
5. Marchiori M, Zanetti G, Irion KL, Nobre LF, Hochegger B, Mançano AD, et al. Reversed halo sign in active pulmonary tuberculosis: criteria for differentiation from cryptogenic organizing pneumonia. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(6):1324-1327. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.6543>
6. Marchiori E, Grando RD, Simões Dos Santos CE, Maffazzoli Santos Balzan L, Zanetti G, Mano CM, et al. Pulmonary tuberculosis associated with the reversed halo sign on high-resolution CT. *Br J Radiol.* 2010;83(987):e58-e60. <https://doi.org/10.1259/bjr/22699201>
7. Franquet T, Giménez A, Prats R, Rodríguez-Arias JM, Rodríguez C. Thrombotic microangiopathy of pulmonary tumors: a vascular cause of tree-in-bud pattern on CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(4):897-899. <https://doi.org/10.2214/ajr.179.4.1790897>
8. Mets OM, Schaefer-Prokop CM, de Jong PA. Cyst-related primary lung malignancies: an important and relatively unknown imaging appearance of (early) lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180079. <https://doi.org/10.1183/16000617.0079-2018>
9. Sheard S, Moser J, Sayer C, Stefanidis K, Devaraj A, Vlahos I. Lung Cancers Associated with Cystic Airspaces: Underrecognized Features of Early Disease. *Radiographics.* 2018;38(3):704-717. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170099>
10. Beig N, Khorrami M, Alilou M, Prasanna P, Braman N, Orooji N, et al. Perinodular and Intranodular Radiomic Features on Lung CT Images Distinguish Adenocarcinomas from Granulomas. *Radiology.* 2019;290(3):783-792. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180910>



Tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática: hora de sair da zona de conforto?

Giacomo Sgalla¹ , Luca Richeldi^{1,2} 

Nas últimas duas décadas, os esforços das sociedades respiratórias internacionais em todo o mundo para padronizar os critérios diagnósticos de fibrose pulmonar idiopática (FPI) permitiram uma compreensão crucial e mais profunda dos mecanismos patogênicos da doença, levando a conquistas terapêuticas notáveis. Após muitos anos de ensaios decepcionantes, o nintedanibe e a pirfenidona emergiram como os primeiros medicamentos efetivos para diminuir a taxa de declínio da função pulmonar nesses pacientes,^(1,2) anunciando o início de uma nova era no manejo da FPI. A aprovação dos dois medicamentos pelas agências reguladoras — a pirfenidona recebeu aprovação para uso no Japão em 2008, na Europa em 2011 e nos EUA em 2014, enquanto o nintedanibe recebeu aprovação para uso nos EUA em 2014 e na Europa em 2015 — sancionou o amplo uso do tratamento antifibrótico para FPI na prática clínica. A crescente quantidade de evidências a partir de ensaios clínicos randomizados bem projetados na primeira metade da última década justificou uma atualização das diretrizes baseadas em evidências de *American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Asociación Latinoamericana de Tórax* (ATS/ERS/JRS/ALAT)⁽³⁾ para o manejo de pacientes com FPI, que forneceram uma recomendação condicional sem precedentes a favor do tratamento farmacológico com pirfenidona ou nintedanibe. Nos últimos anos, mais provas de segurança e eficácia em longo prazo de ambos os agentes foram fornecidas por estudos de extensão abertos e várias experiências da vida real.

Nesta edição do Jornal Brasileiro de Pneumologia, o grupo de trabalho liderado por Baddini-Martinez fornece um conjunto de recomendações pragmáticas e baseadas em evidências para orientar o uso de terapias farmacológicas em pacientes com FPI no Brasil.⁽⁴⁾ O painel de especialistas se concentrou em questões do tipo PICO (*Patients of interest, Intervention to be studied, Comparison of intervention and Outcome of interest*) relacionadas a sete tipos de tratamento para FPI. De acordo com a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), os resultados clínicos (estratificados como críticos, importantes e sem importância) e a qualidade das evidências disponíveis foram os principais fatores considerados para expressar recomendações condicionais ou fortes a favor de ou contra os tipos de tratamento investigados. Uma característica metodológica peculiar dessas diretrizes é representada pela estratégia de busca: a escolha de avaliar revisões sistemáticas com meta-análises, ao invés de estudos

únicos, facilitou um relato sintético dos resultados e permitiu, até certo ponto, comparações indiretas dos tratamentos a serem realizados. Não é surpreendente que o grupo de especialistas tenha confirmado uma recomendação condicional a favor da pirfenidona e do nintedanibe, que se mostraram igualmente eficazes na redução do risco de ocorrência de um declínio > 10% na CVF quando comparados com placebo (OR estimado = 0,64 e 0,61, respectivamente). O uso da terapia anticoagulante foi fortemente desencorajado, corroborando as diretrizes da ATS/ERS/JRS/ALAT.⁽³⁾ Da mesma forma, os inibidores da fosfodiesterase-5 receberam uma recomendação condicional contra seu uso. É importante ressaltar que os autores observam que a combinação de sildenafil com nintedanibe também não demonstrou maior benefício quando comparada a do uso isolado de nintedanibe em um estudo recente,⁽⁵⁾ embora tal estudo não pôde ser incluído nas análises para as presentes diretrizes em sua declaração atual porque foi publicado após sua conclusão.⁽⁴⁾ Uma pequena divergência, embora digna de nota, com as diretrizes ATS/ERS/JRS/ALAT de 2015⁽³⁾ diz respeito à recomendação sobre o uso de antiácidos na FPI: as diretrizes internacionais⁽³⁾ expressaram uma recomendação condicional para o tratamento com antiácidos em todos os pacientes com FPI, enquanto as atuais diretrizes brasileiras⁽⁴⁾ não encontraram artigos adequados para o desenvolvimento de recomendações a favor de ou contra o tratamento farmacológico do refluxo gastroesofágico devido à baixa qualidade das evidências disponíveis, pois a maioria provinha de estudos observacionais retrospectivos. A posição adotada pelo grupo de trabalho brasileiro⁽⁴⁾ encontra apoio em um recente estudo metodológico,⁽⁶⁾ mostrando como os resultados de vários estudos sobre o impacto do tratamento antirrefluxo na FPI são substancialmente enviesados pelo tempo necessário para definir a exposição ao tratamento, o que determina inerentemente uma vantagem de sobrevivência.

Em conclusão, as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia não apenas representam um guia prático e útil para os médicos brasileiros abordarem pacientes com FPI, mas também fornecem o ponto de vista mais atualizado sobre o uso de terapias farmacológicas avaliadas no tratamento de FPI nas últimas duas décadas. Agora que os benefícios da pirfenidona e do nintedanibe na FPI já foram comprovados há muito tempo, a comunidade científica será chamada em breve a se pronunciar sobre novas questões emergentes. Estudos recentes têm fornecido evidências convincentes da eficácia dos

1. UOC Pneumologia, Dipartimento Scienze Gastroenterologiche, Endocrino-Metaboliche e Nefro-Urologiche, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma, Italia.

2. Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.

medicamentos antifibróticos atuais em outras formas de doenças pulmonares intersticiais⁽⁷⁻⁹⁾; por exemplo, no futuro, é provável que o início da terapia antifibrótica seja estendido a pacientes que mostrem sinais de progressão da doença, independentemente de sua etiologia e classificação. Nesse cenário, a identificação de critérios indicando uma progressão clinicamente significativa da doença será fundamental para garantir um início oportuno e adequado do tratamento, adequadamente equilibrado pelos riscos relacionados aos possíveis efeitos adversos. Mais importante ainda, a busca por novos agentes eficazes para interromper a progressão da FPI levou aos primeiros resultados positivos de ensaios de fase 2 em anos⁽¹⁰⁻¹²⁾; esperamos que a próxima era do tratamento farmacológico da FPI ofereça a oportunidade de combinar diferentes drogas

em uma abordagem mais direcionada ao paciente. Até agora, a abordagem da combinação das duas terapias aprovadas para a FPI foi cercada por muitas incertezas e, embora alguns estudos abertos mostrem a falta de interação significativa entre os dois medicamentos e a relativa segurança da terapia combinada, ainda não há evidências suficientes para que as sociedades respiratórias ou agências reguladoras a endossem. Com base no design de vários estudos randomizados recentes e em andamento relacionados à FPI que conduzirão a uma terapia de base, a abordagem de se associar uma nova terapia que seja altamente tolerável e direcionada ao paciente com os medicamentos antifibróticos atuais pode se tornar mais atraente e superar a urgência de se comprovar o efeito sinérgico da coadministração de nintedanibe e pirfenidona.

REFERENCES

- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):782]. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
- King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1172]. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
- Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 1;192(5):644. Dosage error in article text]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-e19. <https://doi.org/10.1164/rccm.1925erratum>
- Baddini-Martinez J, Ferreira J, Tanni S, Alves LR, Cabral Junior BF, Carvalho CRR, et al. Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Official document of the Brazilian Thoracic Association based on the GRADE methodology. *J Bras Pneumol*. 2020;46(2):e20190423. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190423>
- Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1722-1731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811737>
- Tran T, Suissa S. The effect of anti-acid therapy on survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a methodological review of observational studies. *Eur Respir J*. 2018;51(6):1800376. <https://doi.org/10.1183/13993003.00376-2018>
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
- Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):147-157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8)
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076>
- Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, et al. Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(22):2299-2307. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.6129>
- Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, Albera C, Lederer DJ, Flaherty KR, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):25-33. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30262-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30262-0)
- Maher TM, van der Aar EM, Van de Steen O, Allamassey L, Desrivot J, Dupont S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(8):627-635. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30181-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30181-4)



Opacidades em vidro fosco associadas a cistos pulmonares

Edson Marchiori¹ , Bruno Hochhegger² , Gláucia Zanetti¹

Homem, 28 anos, queixando-se de febre, tosse e dispneia progressiva há três dias. A TC de tórax evidenciou opacidades em vidro fosco difusas, com cistos pulmonares de permeio (Figura 1).

Opacidade em vidro fosco é talvez o padrão anormal mais frequentemente observado em TC de tórax em doenças pulmonares, sendo extremamente inespecífica. O diagnóstico diferencial de cistos pulmonares é mais limitado, porém ainda abrange um número considerável de doenças.^(1,2) Quando existe a associação desses dois padrões, a lista de possibilidades diagnósticas fica bastante reduzida.

Embora a associação de opacidades em vidro fosco e cistos pulmonares possa eventualmente ser vista em pneumonia intersticial descamativa e pneumonite por hipersensibilidade, os cistos nessas doenças são achados raros e, em geral, pouco numerosos. A história de contato especialmente com pássaros ou fungos pode orientar para o diagnóstico de pneumonite por hipersensibilidade.

Metástases pulmonares hemorrágicas e pseudocistos pulmonares traumáticos também podem se apresentar com aspectos de imagem semelhantes quando associados à hemorragia pulmonar. A história clínica é em geral suficiente para levantar a suspeição diagnóstica dessas duas doenças.

As duas condições que mais frequentemente podem se apresentar com a associação desses dois padrões são a pneumonia intersticial linfocítica e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (pneumocistose).

A pneumonia intersticial linfocítica comumente está associada à infecção por HIV e/ou pelo vírus Epstein-Barr e outras imunodeficiências. Dentre as doenças sistêmicas, se destacam a síndrome de Sjögren e o lúpus eritematoso sistêmico. As principais manifestações clínicas incluem dispneia, tosse, perda de peso e dor torácica. A TC em geral mostra uma combinação de opacidades em vidro fosco, consolidação, espessamento peribroncovascular, nódulos mal definidos e cistos. Os cistos são pouco numerosos e distribuídos difusamente.

A pneumocistose ocorre particularmente em pacientes imunossuprimidos (infecção pelo vírus HIV, transplantados de medula óssea e pacientes em uso de imunossupressores). Os sintomas são insidiosos, como tosse não produtiva, febre baixa e dispneia, e casos não tratados podem evoluir para insuficiência respiratória e óbito. A associação da história, exame físico, presença de linfopenia e níveis séricos elevados de desidrogenase láctica auxiliam o diagnóstico. O fungo pode ser identificado no escarro e no lavado broncoalveolar. Os achados tomográficos incluem opacidades em vidro fosco extensas, com ou sem espessamento septal. Os cistos são relativamente comuns e tendem a ter uma predileção pelos lobos superiores. O derrame pleural é muito raro.

Nosso paciente apresentou um quadro de infecção pulmonar com rápida evolução, hipoxemia e níveis séricos elevados de desidrogenase láctica. Nessas circunstâncias, a hipótese mais provável foi pneumocistose. O paciente foi submetido ao teste de HIV, que foi positivo. O lavado broncoalveolar mostrou presença de *P. jirovecii*, confirmando o diagnóstico.

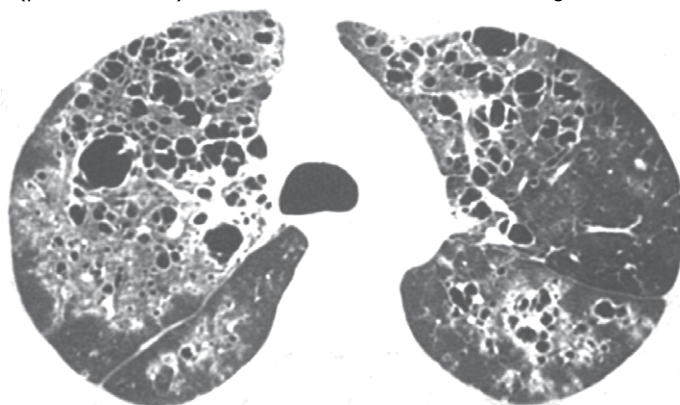


Figura 1. TC de tórax com corte axial no nível dos lobos superiores mostrando opacidades em vidro fosco difusas em ambos os pulmões, com múltiplas formações císticas de permeio.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira Francisco FA, Soares Souza A Jr, Zanetti G, Marchiori E. Multiple cystic lung disease. Eur Respir Rev. 2015;24(138):552-564. <https://doi.org/10.1183/16000617.0046-2015>
2. Baldi BG, Carvalho CRR, Dias OM, Marchiori E, Hochhegger B. Diffuse cystic lung diseases: differential diagnosis. J Bras Pneumol. 2017;43(2):140-149. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000341>

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.



Estimando risco em estudos clínicos: razão de chances e razão de risco

Joaquin Maritano Furcada^{1,2} , Cecilia Maria Patino^{1,3} ,
Juliana Carvalho Ferreira^{1,4}

CENÁRIO PRÁTICO

Um estudo de coorte retrospectivo avaliou a associação entre o tipo de suporte ventilatório e a mortalidade em pacientes adultos com doença pulmonar intersticial e insuficiência respiratória aguda.⁽¹⁾ Em comparação à ventilação não invasiva (VNI), a ventilação mecânica invasiva (VMI) aumentou a mortalidade, com um OR de 26,0 (IC95%: 5,9-116,6) e uma razão de risco (RR) de 2,2 (IC95%: 1,7-2,9), conforme detalhado na Tabela 1.

No nosso exemplo, calculamos OR e RR para responder à pergunta do estudo. É importante entender a diferença entre esses dois métodos estatísticos para o cálculo de risco, qual é o mais aplicável para responder à pergunta de estudo e como eles são interpretados.

O OR é definido como a **razão de chances** de um evento ocorrer, estimado calculando-se a razão entre o número de vezes que o evento de interesse ocorre e o número de vezes que esse não ocorre (razão de eventos por não eventos) entre o grupo exposto e o não exposto.⁽²⁾ O RR é definido como a **razão de probabilidades** de um evento ocorrer (razão de eventos por indivíduos) entre o grupo exposto e o não exposto (Tabela 1). Uma associação positiva (risco aumentado) entre exposição e desfecho implica que o OR ou o RR é > 1,0, e uma associação negativa (risco diminuído) implica que o OR ou o RR é < 1,0.

COMO RR E OR DEVEM SER INTERPRETADOS

O RR é expresso como "o risco do evento (por exemplo, mortalidade) é X vezes maior/menor no grupo exposto do que no grupo não exposto". Essa afirmação é facilmente interpretada porque lida com probabilidades (que variam de 0 a 1). No entanto, o OR é expresso como a razão entre as chances do evento X no grupo exposto e as chances do

mesmo evento no grupo não exposto. Embora utilizemos frequentemente ORs para estimar RRs, eles são diferentes e ORs não são tão intuitivos de entender e, portanto, são comumente mal interpretados.

O RR é comumente (e mais corretamente) usado para estimar o risco de um evento em ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e estudos transversais, porque todos esses desenhos de estudo calculam o risco absoluto e, portanto, o RR pode ser estimado. O OR é utilizado para estimar o risco em estudos de caso-controle, nos quais a prevalência/incidência do desfecho não pode ser estimada, uma vez que os números de indivíduos com e sem o desfecho (casos e controles, respectivamente) são fixados pelos investigadores. O OR é também comumente usado para calcular o risco em estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados quando um modelo estatístico de regressão logística é empregado para ajustar fatores de confusão ou testar a modificação de efeito. No entanto, devemos ter em mente que ORs e RRs não são equivalentes.

Em comparação com o RR, o OR tende a superestimar a força da associação entre exposição e desfecho. No entanto, o grau de superestimação é insignificante em estudos em que o desfecho de interesse ocorre raramente (geralmente em < 10% dos indivíduos). Em nosso exemplo, a razão entre as chances de morte no grupo VMI e a do grupo VNI é de 26 para 1 (OR = 26,0). Por outro lado, o risco de morte em pacientes em VMI é de 95%, comparado com 43% nos pacientes em VNI (RR = 2,2). Esse RR é interpretado como o risco de morte sendo 2,2 vezes maior no grupo VMI do que no grupo VNI. Essa grande diferença entre OR e RR é explicada pela alta proporção de participantes que morreram em nosso exemplo (41%). O OR estima o RR com mais precisão quando o desfecho do estudo é raro.

Tabela 1. Cálculo de ORs e razões de risco para o nosso exemplo de ventilação não invasiva vs. ventilação mecânica invasiva na doença pulmonar intersticial.

Grupo	Morte	Sobrevida	Total	Chance	Risco
VMI	39 (a)	2 (b)	41	Chance de morte em VMI $\frac{a}{b} = \frac{39}{2} = 19,5$	Risco de morte em VMI $\frac{a}{a+b} = \frac{39}{41} = 0,95$
VNI	32 (c)	43 (d)	75	Chance de morte em VNI $\frac{c}{d} = \frac{32}{43} = 0,74$	Risco de morte em VNI $\frac{c}{c+d} = \frac{32}{75} = 0,43$
Total	71	45	116	OR para morte entre grupos $\frac{a/c}{b/d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{19,5}{0,74} = 26,4$	RR para morte entre grupos $\frac{a/a+b}{c/c+d} = \frac{0,95}{0,43} = 2,2$

VMI ventilação mecânica invasiva; VNI: ventilação não invasiva; e RR: razão de risco. Adaptado de Güngör et al.⁽¹⁾

REFERÊNCIAS

- Güngör G, Tatar D, Saltürk C, Çimen P, Karakurt Z, Kiraklı C, et al. Why do patients with interstitial lung diseases fail in the ICU? a 2-center cohort study. *Respir Care*. 2013;58(3):525-531. <https://doi.org/10.4187/respcare.01734>
- Sistrom CL, Garvan CW. Proportions, odds, and risk. *Radiology*. 2004;230(1):12-19. <https://doi.org/10.1148/radiol.2301031028>
- Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
- Pulmonary Medicine Department, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
- Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.
- Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.



Identificando a disfunção de pequenas vias aéreas em asma na prática clínica

Natalie Jackson¹ , Jethin Rafique^{1,2} , Dave Singh^{1,2}

CONTEXTO

As pequenas vias aéreas são definidas como aquelas com diâmetro ≤ 2 mm.⁽¹⁾ Atualmente, há um enfoque na disfunção das pequenas vias aéreas (DPVA) na asma e nas técnicas utilizadas para medi-la.⁽¹⁻³⁾ Postma et al. relataram que a DPVA está presente em todos os níveis de gravidade da asma e pode ser medida usando diferentes técnicas, incluindo volumes pulmonares e oscilometria.^(1,3) Os casos clínicos descritos aqui ilustram como esses métodos podem ser aplicados em um ambiente clínico para identificar DPVA na asma.

RELATOS DOS CASOS

A Tabela 1 mostra dados de duas pacientes com asma moderada a grave (sistema de classificação da *Global Initiative for Asthma* = 4) que compareceram ao nosso centro de pesquisa para avaliação da função pulmonar. Ambas eram não fumantes, com idades semelhantes e asma não controlada; ambas apresentaram um escore no Questionário de Controle da Asma = 2,3. Houve níveis semelhantes de fração de óxido nítrico exalado (21 e 12 ppb), VEF₁ (68% e 72% do valor previsto) e relação VEF₁/CVF (0,61 e 0,70). A paciente 1 demonstrou maior reversibilidade que a paciente 2 (420 mL e 22% vs. 240 mL e 12%).

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos.

Variável	Paciente 1	Paciente 2
Sexo	Feminino	Feminino
Idade, anos	45	41
Status tabágico	Não fumante	Não fumante
IMC, kg/m ²	31	26
GINA	4	4
ACQ-7	2.3	2.3
FeNO, ppb	21	12
VEF ₁ , L	1.87	2.03
VEF ₁ , % previsto	68	72
VEF ₁ /CVF	0.61	0.70
Reversibilidade, mL	420	240
Reversibilidade, %	22	12
VR, %	153	100
R5 – R20, kPa/L/s	0.23	0.01

IMC: índice de massa corpórea; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ACQ-7: *Asthma Control Questionnaire* 7; FeNO: fração de óxido nítrico exalado; VR: volume residual; R5: resistência a 5 Hz; e R20: resistência a 20 Hz.

A pletismografia corporal foi utilizada para avaliar os volumes pulmonares (Autobox 6200 DL; Sensormedics Corporation, CA, EUA). O volume residual (VR) estava alto (153% do previsto) na paciente 1, indicando aprisionamento aéreo devido à DPVA. Não houve evidências de aprisionamento aéreo na paciente 2. A oscilometria de impulso foi utilizada para medir a resistência das vias aéreas (Masterscreen IOS; Erich Jaeger, Hoechenberg, Alemanha), com a resistência das vias aéreas periféricas medida pela resistência a 5 Hz menos a resistência a 20 Hz (R5 – R20).⁽³⁾ A paciente 1 demonstrou um valor de 0,23 kPa/L/s, enquanto a paciente 2 apresentou um valor muito menor de 0,01 kPa/L/s, indicando resistência mínima das vias aéreas periféricas. Essas diferenças em R5 – R20 podem ser causadas por inflamação das pequenas vias aéreas, remodelação ou broncoconstrição.

MENSAGEM CLÍNICA

A evidência de que a DPVA está presente na asma leve a grave⁽³⁾ levanta a questão prática de como diagnosticá-la e monitorá-la na prática clínica. Antes, pensava-se que a DPVA era difícil de ser medida devido à natureza inacessível da periferia pulmonar.⁽¹⁾ No entanto, esses estudos de caso mostram o valor potencial das medidas de VR e oscilometria na prática clínica; os dois casos aqui apresentados apresentavam características clínicas muito semelhantes com base na espirometria e no controle da asma, mas apenas um apresentava evidências significativas de DPVA.

Embora os intervalos normais para medições de oscilometria ainda não tenham sido firmemente estabelecidos,⁽⁴⁾ o valor R5 – R20 da paciente 1 está além do limiar para DPVA usado em publicações anteriores.^(4,5) O estabelecimento de intervalos normais para oscilometria é uma importante consideração futura para essa técnica na prática clínica.

O manejo clínico da DPVA pode incluir o uso de tratamentos inalatórios com partículas de menor tamanho direcionadas às pequenas vias aéreas. O diagnóstico de DPVA pode, portanto, levar a um manejo clínico diferente. Os casos aqui apresentados mostram que o uso de medidas de VR e R5 – R20 pode facilitar o diagnóstico de DPVA. Acreditamos que o diagnóstico de DPVA na asma não deve ser esquecido, pois a oportunidade para o tratamento direcionado pode ser perdida.

1. Medicines Evaluation Unit, Wythenshawe, Manchester, United Kingdom.

2. University of Manchester, Manchester, United Kingdom.

*No momento do estudo

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DS e JR projetaram a pesquisa. JR e NJ organizaram a coleta de dados. DS e NJ escreveram o manuscrito. JR revisou e aprovou o manuscrito.

AGRADECIMENTOS

Dave Singh recebe suporte financeiro do *National Institute for Health Research (NIHR) Manchester Biomedical Research Centre (BRC)*.

REFERÊNCIAS

1. van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):646–657. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1567>
2. Postma DS, Brighling C, Fabbri L, van der Molen T, Nicolini G, Papi A, et al. Unmet needs for the assessment of small airways dysfunction in asthma: introduction to the ATLANTIS study. *Eur Respir J*. 2015;45(6):1534–1538. <https://doi.org/10.1183/09031936.00214314>
3. Postma DS, Brighling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2019 Sep;7(9):e28]. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):402–416. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30049-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30049-9)
4. Galant SP, Komarow HD, Shin HW, Siddiqui S, Lipworth BJ. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(6):664–671. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.009>
5. Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes PJ. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir Med*. 2016;116:19–27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.006>



Lesões escavadas pulmonares múltiplas em TC: achados de imagem para diferenciação entre etiologia maligna e benigna

Irai Luis Giacomelli¹ , Marcelo Barros^{1,2} , Gabriel Sartori Pacini¹ ,
Stephan Altmayer¹ , Matheus Zanon¹ , Adriano Basso Dias¹ ,
Carlos Schüller Nin¹ , Roger Pirath Rodrigues³ , Edson Marchiori⁴ ,
Guilherme Watter^{1,2} , Bruno Hochhegger^{1,2}

1. Laboratório de Pesquisa em Imagens Médicas – LABIMED – Departamento de Radiologia, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Departamento de Pneumologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
4. Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Submetido: 25 janeiro 2019.

Aprovado: 15 junho 2019.

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa em Imagens Médicas – LABIMED – Departamento de Radiologia, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar os achados tomográficos de lesões escavadas pulmonares múltiplas que contribuem para a diferenciação entre etiologia benigna e maligna.

Métodos: Foram revisados exames de TC, sendo incluídos pacientes com duas ou mais lesões pulmonares escavadas. Avaliaram-se a quantidade de lesões escavadas, sua localização, espessura parietal das lesões e achados adicionais, correlacionando as variáveis com a presença de diagnóstico de benignidade ou de malignidade. **Resultados:** Foram revisadas TCs de tórax de 102 pacientes, sendo 58 (56,9%) desses do sexo masculino. A média de idade foi de $50,5 \pm 18,0$ anos. Lesões benignas e malignas foram diagnosticadas em 74 pacientes (72,6%) e em 28 (27,4%), respectivamente. Quanto aos achados tomográficos, a média do número de cavidades foi 3, a da espessura média da parede da maior lesão foi de 6,0 mm, e a do diâmetro da maior lesão foi de 27,0 mm. Houve predomínio das lesões em lobos superiores, especialmente no direito (43,1%). Após a comparação das variáveis estudadas, a espessura parietal da maior escavação, assim como a presença de linfonodomegalia, enfisema, consolidação, bronquiectasias e obstrução brônquica, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas para o diagnóstico de malignidade. A presença de nódulos centrolobulares correlacionou-se significativamente com a ausência de doença maligna ($p < 0,05$). Observou-se também que um número maior de cavidades se correlacionou significativamente com malignidade ($p < 0,026$). **Conclusões:** Um maior número de lesões pulmonares escavadas e a ausência de nódulos centrolobulares podem ser características relacionadas à etiologia maligna. Por outro lado, a espessura parietal não permitiu a diferenciação entre etiologia benigna e maligna das lesões em nossa amostra.

Descritores: Neoplasias pulmonares/diagnóstico; Doenças pulmonares/diagnóstico; Tomografia computadorizada por raios X; Neoplasias.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico a partir de lesões pulmonares escavadas múltiplas é amplo, incluindo doenças infecciosas, como tuberculose e infecções fúngicas e parasitárias, bem como doenças não infecciosas, como lesões malignas e reumatológicas.⁽¹⁾ A lesão escavada pode ser o resultado de uma série de processos patológicos, incluindo necrose supurativa, necrose caseosa e necrose isquêmica, e é definida como um espaço preenchido por gás, evidenciado na TC *multislice* como uma área de baixa atenuação no interior de uma consolidação pulmonar, de uma massa ou de um nódulo.⁽²⁾

As características de imagem das lesões podem aumentar a acurácia diagnóstica, notadamente quando os achados clínicos iniciais são indeterminados ou inconsistentes.^(3,4) A radiografia simples de tórax e a TC são as modalidades radiológicas mais utilizadas para a imagem torácica, sendo a TC a mais importante e com maior sensibilidade para a detecção de patologias pulmonares e de suas

características, como a forma, as dimensões, a espessura das paredes e a localização, dentre outros aspectos.^(1,3)

O objetivo do presente estudo foi determinar os achados tomográficos de lesões escavadas pulmonares múltiplas que ajudam na diferenciação do diagnóstico etiológico entre patologia benigna e maligna.

MÉTODOS

População do estudo

Foram revisados retrospectivamente 102 exames tomográficos de tórax, consecutivamente, realizados em dois hospitais universitários entre os anos de 2012 e 2017. Foram utilizados os termos “escavação”, “cavitação”, “lesão escavada” e “lesão cavitária” no campo de busca dos sistemas de imagens e de laudos eletrônicos (PACS; MV Informática, Recife, Brasil; e PixViewer; Pixon, São Paulo, Brasil). Este estudo transversal e analítico foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade

Endereço para correspondência:

Bruno Hochhegger. Laboratório de Pesquisa em Imagens Médicas, LABIMED, Departamento de Radiologia, Pavilhão Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Avenida Independência, 75, CEP 90020160, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3214-8300. E-mail: bruno@ufcspa.edu.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (CAAE: 35917214.4.0000.5335).

Foram incluídos no presente estudo pacientes que foram submetidos à TC de tórax e que demonstravam duas ou mais lesões pulmonares escavadas no período do estudo. Pacientes sem diagnóstico etiológico definido e aqueles com lesão escavada única foram excluídos do estudo.

Informações adicionais sobre os dados do paciente, como resultados laboratoriais, laudos histológicos e estado imunológico, foram obtidas nos prontuários eletrônicos (Tasy; Philips Clinical Informatics, Blumenau, Brasil; e Soul; MV Informática). Os critérios para imunossupressão incluíam corticoterapia ou quimioterapia nas quatro semanas anteriores à TC, história de transplante de órgãos e diagnóstico de AIDS. Os diagnósticos definitivos foram obtidos por estudo histológico, baciloscopia ou acompanhamento clínico e radiológico. O diagnóstico de tuberculose foi feito quando os pacientes apresentavam sintomas sugestivos, demonstravam resposta ao tratamento e tinham culturas de secreções respiratórias positivas para *Mycobacterium tuberculosis* e/ou histologia da lesão que indicavam esse diagnóstico. Os abscessos pulmonares foram definidos pela presença de história clínica compatível e resolução dos achados clínicos e radiológicos após terapia antimicrobiana e/ou análise histológica pós-operatória.

Protocolo TC

As imagens foram adquiridas utilizando dois tomógrafos multidetectores de 64 cortes (LightSpeed VCT; GE Healthcare, Waukesha, WI, EUA) com os seguintes parâmetros: tensão do tubo: 120 kVp; corrente do tubo: 250 mA; tempo de rotação: 0,8 s; e *pitch*: 1,375.

Análise de imagens

Os exames foram avaliados por dois radiologistas com mais de 10 anos de experiência e ambos cegados quanto ao estado clínico e aos dados referentes ao diagnóstico dos pacientes. Após análises independentes, os dois radiologistas revisaram as imagens junto a um terceiro radiologista torácico (com mais de 30 anos de experiência), também cegado, a fim de chegar a uma decisão final consensual.

Foram avaliadas a quantidade de lesões escavadas, a localização das lesões, a medida das duas maiores lesões em dois eixos no corte axial e a medida da maior espessura de parede, da maior e da segunda maior das lesões. Avaliaram-se também outros achados associados, como presença de linfonodomegalias mediastinais, nódulos centrolobulares, enfisema centroacinar, obstrução brônquica, bronquiectasias e consolidação parenquimatosa, assim como a presença de imunossupressão e o diagnóstico histopatológico das lesões.

As imagens foram adquiridas volumetricamente e avaliadas em janelas para o parênquima pulmonar e o

mediastino, utilizando-se filtros específicos. As medidas foram realizadas no plano axial apenas em uma janela pulmonar a fim de aumentar a reprodutibilidade dos resultados. Em seguida, foram correlacionadas as características obtidas das imagens e a presença do diagnóstico de malignidade.

Nódulo foi definido como uma opacidade arredondada ou irregular, bem ou mal definida, com diâmetro ≤ 3 cm. Linfonodomegalia mediastinal foi definida como linfonodo medindo > 10 mm de diâmetro em seu eixo curto. Cavidades foram definidas como espaços cheios de gás, caracterizados como transparências ou áreas de baixa atenuação dentro de consolidações, massas ou nódulos pulmonares. Consolidação foi definida como opacificação homogênea do parênquima com obscurecimento dos vasos subjacentes. Para a definição desses conceitos, foram utilizadas as recomendações da Sociedade Fleischner.⁽²⁾

Análise estatística

Os dados foram apresentados por frequências e proporções, médias $\pm$ desvios-padrão ou medianas [intervalos interquartis]. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para a comparação de médias. Comparações de proporções foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado. Foi realizado um modelo estatístico multivariado através de regressão logística expressa por OR em relação aos fatores tomográficos associados à malignidade. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estaticamente significativos para todas as análises. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

A amostra do estudo envolveu 102 pacientes apresentando ao menos duas lesões escavadas na TC de tórax. A média de idade foi de $50,5 \pm 18,0$ anos, e 58 pacientes (57%) eram do sexo masculino.

Lesões benignas e malignas foram diagnosticadas em 74 pacientes (72,6%) e em 28 (27,4%), respectivamente. Dos 74 pacientes com lesões benignas, o diagnóstico foi compatível com tuberculose, em 50 (49,0%); abscesso pulmonar, em 9 (8,8%); micetoma, em 6 (5,9%); embolia séptica, em 3 (2,9%); micobacteriose atípica, em 2 (2,0%); aspergilose atípica, em 2 (2,0%); fusariose, em 1 (1,0%); e granulomatose com poliangeíte, em 1 (1,0%). No que se refere às lesões malignas, 20 pacientes (71,4%) foram diagnosticados com neoplasias de origem extrapulmonar, ao passo que 8 (28,6%) apresentavam neoplasias de origem pulmonar. A Tabela 1 demonstra os principais diagnósticos etiológicos das lesões.

Havia 17 pacientes imunocomprometidos (16,7%). Não houve diferenças estatisticamente significativas na caracterização das lesões entre benignidade e malignidade nem nos pacientes imunocomprometidos, nem nos imunocompetentes ($p = 0,775$ para ambos).

Com relação aos achados tomográficos, pôde-se observar uma mediana de 3 [2-6] cavidades, com mediana da espessura da maior lesão de 6 mm [4-8 mm] e mediana do diâmetro da maior lesão de 27 mm [14-43 mm]. Quanto à localização das lesões, houve um predomínio em lobos superiores, sendo que 44 (43,1%) foram visualizadas no lobo superior direito e 23 (22,5%) no lobo superior esquerdo. Quanto aos achados de imagem, pouco mais da metade dos pacientes apresentou nódulos centrolobulares (53,9%), seguidos por consolidação, linfonodomegalia, bronquiectasias, obstrução brônquica, e enfisema (Tabela 2).

Tabela 1. Frequências das patologias relacionadas às escavações múltiplas.^a

Patologias	(n = 102)
Tuberculose	50 (49,0)
Lesões neoplásicas de origem extrapulmonar	20 (19,6)
Abscesso bacteriano	9 (8,8)
Lesões neoplásicas de origem pulmonar	8 (7,8)
Micetoma	6 (5,9)
Embolia séptica	3 (2,9)
Micobacteriose atípica	2 (2,0)
Aspergilose atípica	2 (2,0)
Fusariose	1 (1,0)
Granulomatose com poliangite	1 (1,0)

^aValores expressos em n (%).

Após a análise univariada das variáveis estudadas, observou-se que a espessura parietal média da maior lesão, linfonodomegalia, enfisema e obstrução brônquica não apresentaram diferenças significativas na diferenciação entre etiologia benigna e maligna. A presença de nódulo centrolobular correlacionou-se significativamente com a ausência de doença maligna ($p < 0,05$; Tabela 3).

Na avaliação multivariada ajustada para idade, diâmetro da maior lesão, nódulos centrolobulares, consolidação e bronquiectasias, observou-se que um número maior de cavidades se correlacionou significativamente com malignidade ($p < 0,026$; Tabela 3). A Figura 1 apresenta imagens de TC de 2 pacientes com lesões escavadas múltiplas de etiologia benigna e maligna.

DISCUSSÃO

No presente estudo demonstrou-se que um número maior de lesões escavadas está associado à etiologia maligna, e a presença de nódulos centrolobulares está associada à etiologia benigna. Verificou-se também que a espessura parietal da lesão não foi capaz de diferenciar a etiologia benigna da maligna, nem o diâmetro da maior lesão e sua localização. A patologia benigna mais comum, em quase 50% dos casos, foi a tuberculose, seguida por abscesso bacteriano, e a etiologia maligna mais frequente foi a de sítio extrapulmonar.

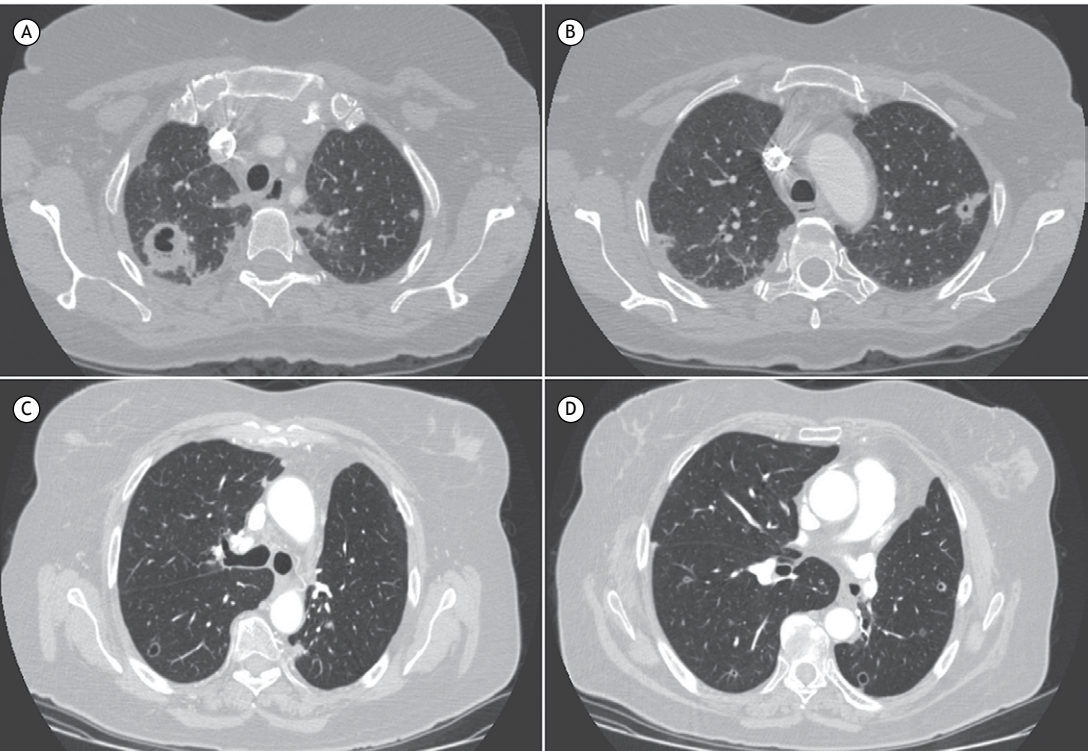


Figura 1. TC de tórax em cortes axiais de uma paciente do sexo feminino, 57 anos, evidenciando duas lesões escavadas com paredes irregulares e espessadas em lobos superiores (em A e B). O diagnóstico final foi de embolia séptica. Em C e D, TC de tórax de uma paciente do sexo feminino, 70 anos, com múltiplas lesões escavadas, a maioria com paredes finas, destacando-se uma com paredes mais espessadas em lobo inferior esquerdo. O diagnóstico final foi de metástases pulmonares de neoplasia colorretal.

Tabela 2. Características dos pacientes de acordo com o tipo de lesão.

Parâmetros	Total (n = 102)	Lesões benignas (n = 74)	Lesões malignas (n = 28)	p
Sexo masculino	58 (56,9)	43 (58,1)	15 (53,6)	0,680
Idade, anos	50 ± 18	47 ± 17	59 ± 16	0,001
Imunodepressão	17 (16,7)	13 (17,6)	4 (14,3)	0,775
Características da lesão				
Número de cavidades	3 [2-6]	3 [2-6]	4 [2-9]	0,122
Espessura da parede da maior lesão, mm	6 [4-8]	6 [4-8]	4 [3-10]	0,242
Diâmetro da maior lesão, mm	27 [14-43]	30 [17-48]	18 [9-39]	0,024
Lobo da maior lesão				< 0,001
Lobo superior direito	44 (43,1)	38 (48,6)	8 (28,6)	
Lobo superior esquerdo	23 (22,5)	22 (29,7)	1 (3,6)	
Lobo inferior direito	16 (15,7)	5 (6,8)	11 (39,3)	
Lobo inferior esquerdo	9 (8,8)	6 (8,1)	3 (10,7)	
Lobo médio	6 (5,9)	2 (2,7)	4 (14,3)	
Língua	4 (3,9)	3 (4,1)	1 (3,6)	
Achados de imagem				
Nódulo centrolobular	55 (53,9)	48 (64,9)	7 (25,0)	< 0,001
Consolidação	43 (42,2)	39 (52,7)	4 (14,3)	< 0,001
Enfisema	15 (14,7)	12 (16,2)	3 (10,7)	0,755
Linfonodomegalia	42 (41,2)	30 (40,2)	12 (42,9)	0,826
Bronquiectasia	23 (22,5)	21 (28,4)	2 (7,1)	0,032
Obstrução brônquica	16 (15,7)	13 (17,6)	3 (10,7)	0,547

^aValores expressos em n (%), média ± dp ou mediana [intervalo interquartil].

Tabela 3. Análise univariada e multivariada de fatores associados à malignidade.

Parâmetros	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Sexo masculino	1,20 (0,49-2,89)	0,681		
Idade, anos	1,04 (1,00-1,08)	0,013	1,06 (1,01-1,10)	0,004
Imunodepressão	1,27 (0,37-4,34)	0,693		
Características da lesão				
Número de cavidades	1,13 (1,00-1,27)	0,036	1,25 (1,02-1,52)	0,026
Espessura da parede da maior lesão, mm	1,01 (0,88-1,16)	0,826		
Diâmetro da maior lesão, mm	0,97 (0,95-0,99)	0,045	0,98 (0,96-1,01)	0,451
Lobo da maior lesão		0,792		
Lobo superior direito	1,00			
Lobo superior esquerdo	0,20 (0,02-1,76)			
Lobo inferior direito	9,90 (2,66-36,7)			
Lobo inferior esquerdo	2,25 (0,45-11,0)			
Lobo médio	9,00 (1,38-58,4)			
Língua	1,50 (0,13-16,5)			
Achados de imagem				
Nódulo centrolobular	5,53 (2,06-14,8)	0,001	3,64 (1,07-12,2)	0,037
Consolidação	6,68 (2,09-21,2)	0,001	1,99 (0,49-8,03)	0,329
Enfisema	1,61 (0,41-6,24)	0,489		
Linfonodomegalia	0,90 (0,37-2,20)	0,833		
Bronquiectasia	5,15 (1,11-23,8)	0,036	2,27 (0,40-12,9)	0,353
Obstrução brônquica	1,77 (0,46-6,81)	0,403		

As lesões pulmonares escavadas são frequentes na prática clínica, possuindo um diagnóstico diferencial tomográfico amplo, incluindo, entre outros, patologias não malignas, como processos infecciosos (por micobactérias, fungos e parasitas) e

doenças autoimunes, bem como patologias malignas pulmonares e/ou extrapulmonares.^(3,4) Os achados clínicos, muitas vezes, de uma patologia benigna podem simular achados comuns em lesões neoplásicas, e os exames de laboratório no início dos sintomas podem

ser normais, de modo que a TC tem grande valia e contribui no reconhecimento etiológico das patologias, notadamente levando-se em conta as características das lesões.⁽⁴⁻⁷⁾ Um estudo prévio⁽⁸⁾ descreveu achados que podem ajudar na diferenciação entre lesões escavadas benignas e malignas; todavia, tal estudo avaliou uma amostra populacional diferente da nossa, cujas lesões de natureza granulomatosa (tuberculose) são muito frequentes.

Vários autores reportaram a importância das características das lesões escavadas no diagnóstico diferencial, somando-se os achados clínicos e de imagem.^(1,4,9) Woodring et al.^(9,10) encontraram um ponto de corte > 15 mm para a espessura da parede inferindo lesão maligna em estudos radiográficos, enquanto Nin et al.⁽³⁾ definiram por TC um ponto de corte > 24 mm. Em nosso estudo, a espessura média parietal foi de 6 mm, e não houve diferenças estatísticas entre etiologia benigna e maligna, resultados semelhantes aos descritos previamente na literatura.⁽⁶⁾ Uma das prováveis causas de tamanha diferença nas medidas da espessura da parede é que aqueles estudos^(3,9,10) avaliaram lesões pulmonares únicas, ou seja, não múltiplas, como em nosso estudo, além de haver variações em outros aspectos, tais como as condições sistêmicas e a fisiopatologia da formação das lesões. Não se pode esquecer que mesmo lesões com paredes finas podem estar relacionadas à etiologia maligna.⁽¹¹⁾

No presente estudo encontrou-se uma chance maior para malignidade quanto maior fosse o número de lesões escavadas, com ajustes na análise multivariada para idade, diâmetro da maior lesão, espessura

média da parede da maior lesão, presença de nódulos centrolobulares, consolidação e bronquiectasias. Este é um achado, todavia, que deve ser observado com prudência, entre outras razões, como demonstrado em vários trabalhos,^(1,3) devido ao fato de que lesões malignas, inclusive por implantes secundários, podem se apresentar como uma lesão única até como várias dezenas de lesões.

Já a presença de nódulos centrolobulares foi associada a uma chance maior de etiologia não maligna. Esse achado está de acordo com o descrito na literatura, pois nódulos centrolobulares são encontrados mais comumente em pacientes com micobacteriose⁽¹²⁾ ou com outras infecções por bactérias, fungos, parasitas e vírus^(13,14) do que naqueles com lesões malignas.⁽⁸⁾

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, por ser um estudo retrospectivo, não pudemos incluir algumas variáveis clínicas e laboratoriais por inconsistência dos dados coletados. Segundo, o perfil de pacientes de um hospital de alta complexidade não é o mesmo de pacientes ambulatoriais na comunidade, o que restringe de certo modo generalizações dos achados para a população em geral.

Em conclusão, o presente estudo demonstrou duas características das lesões escavadas na TC de tórax que podem contribuir para o diagnóstico etiológico entre lesões benignas e malignas. Um número maior de lesões escavadas e a ausência de nódulos centrolobulares estiveram associados a uma maior chance de malignidade. Por outro lado, a espessura parietal e a localização das lesões não foi um parâmetro capaz de diferenciar lesões benignas de malignas.

REFERÊNCIAS

- Hansell DM, Bankier AA, McMahon H, McCloud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
- Gadkowski LB, Stout JE. Cavitary Pulmonary Disease. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21(2):305-33, table of contents. <https://doi.org/10.1128/CMR.00060-07>
- Nin CS, de Souza VV, Alves GR, do Amaral RH, Irion KL, Marchiori E, et al. Solitary lung cavities: CT findings in malignant and non-malignant disease. *Clin Radiol*. 2016;71(11):1132-6. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.04.009>
- Parkar A, Kandiah P. Differential Diagnosis of Cavitary Lung Lesions. *J Belg Soc Radiol*. 2016;100(1):100. <https://doi.org/10.5334/jbr-btr.1202>
- Walker CM, Abbott GF, Greene RE, Shepard JA, Vummidi D, Digumarthy SR. Imaging pulmonary infection: classic signs and patterns. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(3):479-92. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11463>
- Vourtsi A, Gouliamos A, Mouloupoulos L, Papacharalampous X, Chatjiioannou A, Kehagias D, et al. CT appearance of solitary and multiple cystic and cavitary lung lesions. *Eur Radiol*. 2001;11(4):612-22. <https://doi.org/10.1007/s003300000583>
- Li BG, Ma DQ, Xian ZY, Guan J, Luo KJ, Fan QW, et al. The value of multislice spiral CT features of cavitary walls in differentiating between peripheral lung cancer cavities and single pulmonary tuberculous thick-walled cavities. *Br J Radiol*. 2012;85(1010):147-52. <https://doi.org/10.1259/bjr/79051309>
- Honda O, Tsubamoto M, Inoue A, Johkoh T, Tomiyama N, Hamada S, et al. Pulmonary cavitary nodules on computed tomography: differentiation of malignancy and benignancy. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31(6):943-9. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3180415e20>
- Woodring JH, Fried AM, Chuang VP. Solitary cavities of the lung: diagnostic implications of cavity wall thickness. *AJR Am J Roentgenol*. 1980;135(6):1269-71. <https://doi.org/10.2214/ajr.135.6.1269>
- Woodring JH, Fried AM. Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung: a follow-up study. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;140(3):473-4. <https://doi.org/10.2214/ajr.140.3.473>
- Guo J, Liang C, Sun Y, Zhou N, Liu Y, Chu X. Lung cancer presenting as thin-walled cysts: An analysis of 15 cases and review of literature. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016;12(1):e105-12. <https://doi.org/10.1111/ajco.12126>
- Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiological review. *Radiographics*. 2007;27(5):1255-73. <https://doi.org/10.1148/rg.275065176>
- Rossi SE, Franquet T, Volpacchio M, Giménez A, Aguilar G. Tree-in-bud pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics*. 2005;25(3):789-801. <https://doi.org/10.1148/rg.253045115>
- Collins J, Blankenbaker D, Stern EJ. CT patterns of bronchiolar disease: what is "tree-in-bud"? *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(2):365-70. <https://doi.org/10.2214/ajr.171.2.9694453>



Comparação entre os resultados de espirometria após tratamento para tuberculose pulmonar em pacientes com e sem doença pulmonar prévia: um estudo multicêntrico

1. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Laboratório de Função Pulmonar, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
4. Instituto Brasileiro para a Investigação da Tuberculose – IBIT – Fundação José Silveira, Salvador (BA) Brasil.
5. Grupo de Pesquisas em Micobacterioses, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
6. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados, Campo Grande (MS) Brasil.
7. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
8. Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose – Rede TB – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
9. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
10. Curso de Fisioterapia, Centro Universitário da Grande Dourados, Dourados (MS) Brasil.
11. Laboratório de Fisiopatologia Pulmonar, Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
12. Ambulatório de Tuberculose e Laboratório de Pesquisa em Micobactérias, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 24 junho 2018.

Aprovado: 20 abril 2019.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG); Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose, Salvador (BA); Programa Municipal de Controle da Tuberculose em Dourados, Dourados (MS); e Complexo Hospitalar do Instituto de Doenças do Tórax, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Eliane Viana Mancuzo^{1,2} , Eduardo Martins Netto^{3,4} , Nara Sulmonett² , Vanessa de Souza Viana⁵ , Júlio Croda⁶ , Afranio Lineu Kritski^{7,8} , Fernanda Carvalho de Queiroz Mello^{7,9} , Simone de Souza Elias Nihues¹⁰ , Karen Rosas Sodre Azevedo¹¹ , Silvana Spíndola de Miranda^{1,8,12}

RESUMO

Objetivo: Comparar os resultados da espirometria de pacientes tratados e curados para tuberculose pulmonar (TBP) com e sem doença pulmonar prévia e analisar os fatores de risco relacionados à gravidade funcional. **Métodos:** Estudo transversal, multicêntrico, em quatro centros de referência no Brasil. Os pacientes foram classificados em dois grupos: grupo com doença pulmonar prévia ou história de tabagismo (grupo DPT+) e grupo sem doença pulmonar prévia e sem tabagismo (grupo DPT-). Os pacientes realizaram espirometria (pelo menos seis meses após a cura), e foram coletados dados sociodemográficos e clínicos. **Resultados:** Foram incluídos 378 pacientes: 174 (46,1%) no grupo DPT+ e 204 (53,9%) no grupo DPT-. Na amostra total, 238 pacientes (62,7%) apresentaram alguma alteração espirométrica. No grupo DPT+ houve predominância de distúrbio ventilatório obstrutivo (em 33,3%), e distúrbio ventilatório restritivo predominou no grupo DPT- (em 24,7%). Quando comparados com o grupo DPT+, os pacientes do grupo DPT- apresentaram menos frequentemente alteração radiológica ($p < 0,01$) e funcional ($p < 0,05$). Porém, dos 140 (79,1%) do grupo DPT- com radiografia de tórax normal ou minimamente alterada, 76 (54%) apresentaram alguma alteração funcional ($p < 0,01$). Os fatores de risco relacionados com a gravidade funcional no grupo DPT- foram grau de dispneia ($p = 0,03$) e alterações radiológicas moderadas ou acentuadas. **Conclusões:** O comprometimento da função pulmonar é frequente após o tratamento da TBP independentemente do histórico de tabagismo ou doença pulmonar prévia. A espirometria deve ser sugerida para esses pacientes que evoluem com grau moderado/grave de dispneia e/ou alteração radiológica relevante após o tratamento da TBP.

Descritores: Tuberculose pulmonar; Testes de função respiratória; Obstrução das vias respiratórias/complicações.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é reconhecida como um problema global de saúde pública, cujo controle tem sido um desafio nas últimas décadas.⁽¹⁾ Em 2015, o Brasil atingiu as metas dos objetivos do milênio ao diminuir a incidência e a mortalidade da tuberculose. Entre os países do chamado BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul), o Brasil possui o menor coeficiente de incidência da doença, porém a prevalência mantém-se estável.⁽²⁾ Assim, ainda existem grandes obstáculos para que o Brasil consiga controlar a tuberculose, como as dificuldades na investigação dos contatos, no diagnóstico precoce e na adoção do tratamento antituberculose na atenção primária.⁽²⁾

O atraso no diagnóstico e a baixa efetividade do tratamento antituberculose podem ser decorrentes de variáveis socioculturais associadas ao paciente, ao médico e à organização do sistema de saúde, contribuindo para uma maior disseminação da

Endereço para correspondência:

Eliane Viana Mancuzo. Avenida Alfredo Balena, 190, Sala 246, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel.: 55 31 3409-9746. E-mail: elianevmancuzo4@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Protocolo 310174/2014-7 e 446796/2014-0) e do Fundo de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG; protocolo CDS-APQ-03266-13).

doença e um maior risco de progressão das lesões pulmonares.⁽³⁻⁵⁾

Um dos aspectos pouco abordados na literatura refere-se ao impacto clínico e social, resultante das sequelas pulmonares, entre pacientes que terminaram o esquema terapêutico. A tuberculose pulmonar (TBP) pode levar à obstrução crônica ao fluxo aéreo, dependendo do grau de distorção anatômica presente, e à restrição ventilatória por fibrose cicatricial associada à redução da CPT. Maiores danos pulmonares, relacionados com incapacidade e prejuízo da qualidade de vida, têm sido associados com o retardo no diagnóstico da tuberculose, quantidade de tratamentos anteriores, tabagismo, desnutrição e riqueza bacilar no início do tratamento antituberculose.⁽⁶⁻¹⁰⁾

As alterações funcionais decorrentes da TBP observadas após o tratamento se apresentam como distúrbio ventilatório restritivo (DVR), distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) ou distúrbio ventilatório misto (DVM), ou seja, distúrbio obstrutivo e restritivo, independentemente da história de exposição a cigarros.⁽¹¹⁾ A alteração descrita mais frequentemente tem sido o DVO.^(6,7,12) Estima-se que a prevalência de DVO após o tratamento de TBP varia de 15% a 77% dos pacientes.^(10,12) O DVM é o segundo mais prevalente (9-34%).^(9,12) No Brasil, o DVM foi o mais frequente em um centro (34%).⁽¹¹⁾ Já o DVO foi observado em 33% dos pacientes avaliados por Di Naso et al.⁽¹³⁾ e em 49% daqueles avaliados por Nihues et al.⁽¹⁴⁾ Em outro centro, o DVR foi o mais prevalente (41%).⁽¹⁵⁾

No Brasil, além de haver poucos relatos sobre a proporção de pacientes com alterações radiológicas e funcionais após o tratamento da TBP, nesses estudos⁽⁹⁻¹⁵⁾ não foram excluídos os pacientes que apresentavam alguma doença pulmonar prévia ou história de tabagismo antes do tratamento da TBP. Assim, destacando-se a prevalência da TBP no Brasil, torna-se relevante o conhecimento da magnitude das alterações na espirometria dessa população.

O presente estudo teve como objetivo comparar os resultados da espirometria em pacientes tratados para TBP em quatro centros de referência no Brasil, diferenciando aqueles com doença pulmonar prévia ou com história de tabagismo daqueles sem doença pulmonar prévia e sem tabagismo, assim como analisar os fatores de risco relacionados à gravidade funcional naqueles pacientes sem doença pulmonar prévia.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, multicêntrico, com amostra selecionada de forma não probabilística e intencional. A população do estudo foi composta por 418 pacientes recrutados no período entre 2014 e 2015 nos seguintes centros de referência: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (referência terciária), na cidade de Belo Horizonte (MG); Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose

(referência secundária), em Salvador (BA); Programa Municipal de Controle da Tuberculose em Dourados (referência secundária), em Dourados (MS); e Complexo Hospitalar do Instituto de Doenças do Tórax do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (referência terciária), no Rio de Janeiro (RJ).

Os critérios de inclusão foram pacientes ≥ 18 anos atendidos em um dos quatro centros de referência, tratados para TBP (único tratamento), confirmada por baciloscopia e/ou cultura para micobactérias, e que evoluíram para cura e realizaram espirometria. Foram excluídos os pacientes cujas espirometrias não preencheram os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade das diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)⁽¹⁶⁾ ou que apresentaram alguma condição que impossibilitou ou representou uma contraindicação à realização do exame, como presença de hemoptise, alteração do nível de consciência, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular isquêmico nos últimos 3 meses, hipertensão arterial sistêmica não controlada e aneurisma de aorta.

Os pacientes com desfecho de cura da TBP foram convidados a participar do estudo. Os incluídos responderam a um questionário padronizado pelo qual foram obtidas informações sobre dados sociodemográficos e clínicos, como sexo, idade, tabagismo, etilismo e comorbidades. Também foi avaliado o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TBP. Considerou-se tabagista o indivíduo que fumou pelo menos 100 cigarros ou equivalente na vida, e ex-tabagista aquele cujo hábito de fumar havia sido interrompido há mais de 12 meses.⁽¹⁷⁾ Na classificação do etilismo foi utilizado o questionário *Cut down, Annoyed, Guilty, and Eye-opener*, conhecido pelo acrônimo CAGE.⁽¹⁸⁾

As características sociodemográficas e clínicas foram classificadas em: cor (brancos ou não brancos); estado civil (casado/com companheiro estável ou outros: viúvo, separado/divorciado e solteiro); escolaridade (até ensino fundamental completo ou ensino médio/superior); e comorbidades autorreferidas. O diagnóstico de doenças pulmonares (asma, DPOC, bronquiectasia, doença pulmonar intersticial e silicose) anteriores ao tratamento para TBP foi revisto pelos pneumologistas envolvidos no presente estudo seguindo as definições propostas por diretrizes internacionais da *Global Initiative for Asthma* e da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, assim como por uma referência nacional.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Em relação aos sinais e sintomas, foi avaliada a presença de dispneia, classificada de acordo com a escala *modified Medical Research Council* (mMRC),⁽²²⁾ tosse, escarro e sibilância. Esses dados foram obtidos no dia da espirometria.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: com doença pulmonar prévia e/ou história de tabagismo atual ou passado antes do tratamento para TBP (grupo DPT+); e sem doença pulmonar prévia e sem história

de tabagismo (grupo DPT-). A avaliação espirométrica foi realizada, pelo menos, 6 meses após a cura da TBP.

Avaliação funcional

Na espirometria utilizou-se um espirômetro da marca Koko (Pulmonary Data Service Inc., Louisville, CO, EUA). A realização e a interpretação dos testes seguiram as recomendações das diretrizes da SBPT.⁽¹⁶⁾ Os valores encontrados nos testes pós-broncodilatador foram comparados com aqueles pré-broncodilatador e expressos como valores absolutos e proporções em relação aos valores previstos, de acordo com Knudson et al.⁽²³⁾ para pacientes do sexo feminino e masculino abaixo de 20 e 25 anos, respectivamente, e de acordo com Pereira et al.⁽²⁴⁾ para aqueles acima dessa faixa etária. Os técnicos que realizaram os exames eram certificados pela SBPT. Na interpretação da espirometria foram definidos os seguintes padrões: espirometria normal; DVO; DVO com CV(F) reduzida e DVR. A gravidade da obstrução foi classificada pelo VEF_1 e relação VEF_1/CVF , em % do valor predito, da seguinte forma⁽¹⁶⁾: obstrução leve $\geq 60\%$; obstrução moderada, 41-59%; e obstrução acentuada, $\leq 40\%$. No caso da gravidade da restrição, foi utilizada a CV(F), em % do valor predito: restrição leve $\geq 60\%$; restrição moderada, 51-59%; e restrição acentuada, $\leq 50\%$.⁽¹⁶⁾

Avaliação radiológica

As radiografias de tórax foram realizadas em datas próximas às das espirometrias, avaliadas por radiologistas e classificadas por pneumologistas. As radiografias de tórax sem alterações foram classificadas como normais. Para as demais, utilizou-se a classificação do *National Tuberculosis Association* (NTA)⁽²⁵⁾: NTA-I ou mínima; NTA-II ou moderadamente avançada (pode haver lesões em um ou em ambos os pulmões, sua extensão não deve exceder o volume correspondente a todo um pulmão se as lesões não são confluentes e, na presença de lesões confluentes, essas não devem ocupar mais do que o equivalente a um terço do pulmão); e NTA-III ou muito avançada (aquela que ultrapassa o limite da NTA-II).

Análise estatística

As variáveis foram digitadas em um banco de dados desenvolvido no programa Excel e analisadas por meio do pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). A avaliação da distribuição das variáveis foi realizada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram expressas como médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartil, enquanto as variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e relativas. A comparação das características clínicas, demográficas, radiológicas e funcionais entre os pacientes dos dois grupos foi realizada por meio dos testes do qui-quadrado e t de Student, quando indicados. Para a análise da classificação espirométrica do grupo DPT-, em relação às características clínicas, demográficas e radiológicas, utilizou-se o teste do qui-quadrado

de Pearson, e os resultados da espirometria foram agrupados em espirometria normal ou distúrbio leve e distúrbio moderado ou acentuado. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 14606113.7.0000.5149). Todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Dos 418 pacientes da amostra, 40 (10,5%) foram excluídos por não apresentarem critérios espirométricos de aceitabilidade e reprodutibilidade. Não houve diferenças clínicas, demográficas e radiológicas entre esses pacientes e os que foram incluídos no estudo. Dessa forma, 378 pacientes foram incluídos, sendo 174 (46%) no grupo DPT+ e 204 (54%) no grupo DPT-. As características desses pacientes estão descritas na Tabela 1. Comparando os dois grupos, observou-se que o sexo masculino, idade > 49 anos, escolaridade até o ensino fundamental completo, presença de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia e diabetes mellitus), etilismo e sintomas respiratórios foram significativamente maiores no grupo DPT+ (Tabela 1).

Em relação à classificação radiológica, os pacientes do grupo DPT- apresentaram maior frequência de radiografias de tórax normais ou NTA-I quando comparados aos pacientes do grupo DPT+ ($p < 0,01$; Tabela 1). No grupo DPT- foram significativamente maiores, antes e após o uso de broncodilatador, os valores absolutos e em % do predito para VEF_1 , $FEF_{25-75\%}$, VEF_1/CVF e $FEF_{25-75\%}/CVF$, em comparação ao grupo DPT+ (Tabela 2).

Dos 378 pacientes, 238 (62,7%) apresentaram alguma alteração na espirometria. A frequência de espirometria normal foi maior no grupo DPT- ($p < 0,01$). As alterações espirométricas mais frequentes no grupo DPT+ foram DVO ($n = 58$; 33,3%) e DVO com CVF reduzida ($n = 49$; 28,2%), enquanto, no grupo DPT-, essas foram DVR ($n = 50$; 24,7%) e DVO ($n = 42$; 20,6%; Tabela 3).

Em relação à classificação de gravidade de DVO e DVR, houve predominância dos distúrbios leves em ambos os grupos. Entre os pacientes que apresentaram DVO com CVF reduzida, o distúrbio acentuado foi mais frequente no grupo DPT+, assim como foi o distúrbio moderado no grupo DPT- (Tabela 3).

Na Tabela 4, observa-se a graduação radiológica e a classificação espirométrica dos pacientes do grupo DPT- ($n = 177$). Dos 140 pacientes (79,1%) do grupo DPT- com radiografia de tórax normal ou NTA-I, 76 (54,0%) apresentaram alguma alteração funcional ($p < 0,01$).

Tabela 1. Características clínicas, demográficas e radiológicas dos pacientes tratados para tuberculose pulmonar (N = 378) com doença pulmonar prévia ou história de tabagismo (grupo DPT+) e sem doença pulmonar prévia ou história de tabagismo (grupo DPT-); 2014-2015.

Características	Grupo DPT + (n = 174)		Grupo DPT – (n = 204)		p
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	115	66,1	82	40,2	< 0,01
Feminino	59	33,9	122	59,8	
Idade, anos					
18-29	15	8,6	54	26,5	< 0,01
30-49	56	32,2	89	43,6	
> 49	103	59,2	61	29,9	
Cor					
Branca	32	18,4	33	16,3	0,60
Não branca	142	81,6	169	83,7	
Estado civil ^a					
Casado	106	61,3	100	51,0	0,05
Outros	67	38,7	96	49,0	
Escolaridade					
Até o fundamental completo	105	80,8	96	60,0	< 0,01
Ensino médio ou superior	25	19,2	64	40,0	
HIV/AIDS					
Sim	8	6,0	5	3,3	0,30
Não	126	94,0	145	96,7	
Hipertensão arterial sistêmica					
Sim	57	33,3	34	16,7	< 0,01
Não	114	66,7	170	83,3	
Cardiopatia					
Sim	13	7,5	3	1,5	< 0,01
Não	161	92,5	201	98,5	
Diabetes mellitus					
Sim	25	14,6	15	7,6	0,03
Não	146	85,4	182	92,4	
Doença renal crônica					
Sim	10	5,7	11	5,4	0,88
Não	164	94,3	193	94,6	
Câncer					
Sim	7	4,0	3	1,5	0,12
Não	167	96,0	201	98,5	
Tabagismo					
Não	25	14,4	204	100	< 0,01
Tabagista	71	40,8			
Ex-tabagista	78	44,8			
Etilismo					
Sim	63	36,8	36	18,4	< 0,01
Não	108	63,2	160	81,6	
Dispneia, mMRC					
0-1	142	84,0	181	93,3	< 0,01
2-4	27	16,0	13	6,7	
Tosse					
Sim	92	52,9	50	25,5	< 0,01
Não	82	47,1	146	74,5	
Expectoração					
Sim	68	39,1	32	16,3	< 0,01
Não	106	60,9	164	83,7	
Sibilância					
Sim	40	23,1	10	5,1	< 0,01
Não	133	76,9	186	94,9	
Radiografia de tórax					
Normal/NTA-I	87	55,4	140	79,1	< 0,01
NTA-II/III	70	44,6	87	20,9	
Tempo de doença até diagnóstico					
< 30 dias	24	20,9	37	23,6	0,59
≥ 30 dias	91	79,1	120	76,4	

mMRC: escala *modified Medical Research Council*; e NTA: classificação da *National Tuberculosis Association*.⁽²⁵⁾

^aCasado ou com companheiro estável; e outros: viúvo, separado/divorciado ou solteiro.

Tabela 2. Variáveis espirométricas dos pacientes tratados para tuberculose pulmonar (N = 378) com doença pulmonar prévia ou história de tabagismo (grupo DPT+) e sem doença pulmonar prévia ou história de tabagismo (grupo DPT-); 2014-2015.^a

Variáveis	Grupo DPT + (n = 174)	Grupo DPT – (n = 204)	p*
CI, L	2,29 ± 0,82	2,40 ± 0,68	< 0,01
CI, % do previsto	78,8 ± 23,9	82,5 ± 16,3	
CI pós-BD, L	2,44 ± 0,83	2,43 ± 0,60	0,04
CV, L	3,35 ± 1,05	3,37 ± 0,91	0,01
CV, % do previsto	83,9 ± 20,6	84,9 ± 1,5	
CV pós-BD, L	3,50 ± 0,97	3,45 ± 0,93	< 0,01
CVF, L	3,36 ± 1,13	3,31 ± 0,86	0,01
CVF, % do previsto	82,9 ± 20,4	84,3 ± 15,1	
CVF pós-BD, L	3,44 ± 1,11	3,34 ± 0,87	< 0,01
VEF ₁ , L	2,39 ± 1,00	2,66 ± 0,74	0,01
VEF ₁ , % do previsto	72,2 ± 24,2	82,2 ± 17,5	
VEF ₁ pós-BD, L	2,54 ± 1,03	2,74 ± 0,75	0,01
FEF _{25-75%} , L/s	1,92 ± 1,28	2,69 ± 1,18	< 0,01
FEF _{25-75%} , % do previsto	58,3 ± 35,3	80,5 ± 34,2	< 0,01
FEF _{25-75%} pós-BD, L/s	2,21 ± 1,40	2,95 ± 1,22	
VEF ₁ /CVF, %	69,7 ± 14,2	80,4 ± 11,1	< 0,01
VEF ₁ /CVF, % do previsto	86,0 ± 16,8	97,0 ± 12,5	< 0,01
FEF _{25-75%} /CVF, %	54,8 ± 30,9	82,5 ± 35,2	
FEF _{25-75%} /CVF, % do previsto	67,8 ± 36,0	95,7 ± 39,8	< 0,01

CI: capacidade inspiratória; e BD: broncodilatador. ^aValores expressos em média ± dp. *Teste do qui-quadrado.

Tabela 3. Classificação da espirometria dos pacientes tratados para tuberculose pulmonar (N = 378) com doença pulmonar prévia ou história de tabagismo (grupo DPT+) e sem doença pulmonar prévia ou história de tabagismo (grupo DPT-); 2014-2015.^a

Classificação	Grupo DPT + (n = 174)		Grupo DPT – (n = 204)		p*
	n	%	n	%	
Espirometria normal	48	27,6	92	45,8	0,01
Distúrbio ventilatório obstrutivo	58	33,3	42	20,6	0,99
Leve	44	75,9	37	88,1	0,03
Moderado	13	22,4	4	9,5	
Acentuado	1	1,7	1	2,4	
Distúrbio ventilatório obstrutivo com CVF reduzida	49	28,2	18	8,9	0,03
Leve	8	16,3	4	20,0	
Moderado	17	34,7	12	60,0	
Acentuado	24	49,0	4	20,0	0,54
Distúrbio ventilatório restritivo	19	10,9	50	24,7	
Leve	17	89,5	46	92,0	
Moderado	0	0,0	1	2,0	0,54
Acentuado	2	10,5	3	6,0	

^aDe acordo com as recomendações das diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. ⁽¹⁶⁾classificação da *National Tuberculosis Association*. ⁽²⁵⁾ *Teste do qui-quadrado para associação linear.

Na análise da classificação dos pacientes do grupo DPT–, segundo os resultados da espirometria e características clínicas, demográficas e radiológicas, observou-se que a idade > 49 anos, grau de dispneia pela escala mMRC de 2-4 e alteração radiológica NTA-II/III foram associadas com alterações funcionais moderadas e graves. Não foi observada significância entre o tempo do início dos sintomas até o diagnóstico da tuberculose e gravidade das alterações na espirometria (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo mostraram que, após o tratamento e cura da TBP, a maioria dos pacientes (n = 238; 62,7%) apresentou alguma alteração na espirometria. Quando os dois grupos foram comparados, observou-se que as alterações funcionais e radiológicas foram menos frequentes no grupo DPT–. Entretanto, dos 140 pacientes (79,1%) do grupo DPT– com radiografia de tórax normal ou NTA-I, 76 (54,0%) apresentaram alguma alteração

Tabela 4. Comparação entre os resultados da espirometria e os resultados da radiografia de tórax dos pacientes tratados para tuberculose pulmonar sem doença pulmonar prévia ou história de tabagismo (n = 177); 2014-2015.

Resultados da espirometria ^b	Resultados da radiografia de tórax ^a							
	Normal		NTA-I		NTA-II		NTA-III	
	(n = 68)		(n = 72)		(n = 31)		(n = 6)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Espirometria normal	35	46,7	29	38,7	10	13,3	1	1,3
Distúrbio ventilatório obstrutivo	11	28,9	19	50,0	8	21,1	0	0,0
Distúrbio ventilatório restritivo	17	37,0	18	39,1	9	19,6	2	4,3
Distúrbio ventilatório obstrutivo com CVF reduzida	5	27,8	6	33,3	4	22,2	3	16,7

^aDe acordo com a classificação da *National Tuberculosis Association* (NTA).⁽²⁵⁾ ^bDe acordo com as recomendações das diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹⁶⁾ Teste do qui-quadrado; p = 0,01

funcional. Esses dados sugerem que o comprometimento da função pulmonar após a TBP é uma importante causa de doença pulmonar crônica. Os fatores de risco relacionados com a gravidade funcional nesse grupo foram: idade > 49 anos, grau de dispneia na escala mMRC de 2-4 e alteração radiológica NTA-II/III.

A investigação das alterações da função pulmonar após o término do tratamento da TBP tem sido destacada na literatura.^(6,7,9,11-15,26,27) Em nossos resultados, o distúrbio ventilatório mais frequente no grupo DPT– foi o DVR (24,7%). Cruz et al.⁽¹⁵⁾ também descreveram o DVR como a principal alteração funcional após o tratamento da TBP; porém, foram incluídos pacientes com mais de um tratamento para TBP naquele estudo.

Na literatura, a frequência de DVO relatada varia de 15% a 77%.^(6,7,9,12,28,29) A associação da TBP com obstrução ao fluxo aéreo pode ocorrer independentemente da presença do tabagismo,⁽³⁰⁾ sugerindo que a obstrução encontrada nos pacientes do grupo DPT– pode ser secundária a suas próprias lesões de TBP. Alguns estudos de base populacional também descrevem o DVO como a alteração mais frequente; entretanto, os autores incluíram pacientes tabagistas, ex-tabagistas e com doenças pulmonares prévias,^(28,29) semelhante ao observado no grupo DPT+ do presente estudo.

A TBP pode comprometer a via aérea e o parênquima pulmonar levando a edema de mucosa, hipertrofia e hiperplasia das glândulas mucosas, aumento da secreção de muco, hipertrofia da camada muscular lisa e aumento da atividade das metaloproteinases. Consequentemente, pode haver alterações no calibre das vias aéreas (estenose, distorção, bronquiectasia e enfisema), aumento da resistência das vias aéreas e redução do fluxo aéreo.⁽³¹⁾ Além disso, a fibrose cicatricial pode reduzir a complacência pulmonar levando à restrição.⁽²⁷⁾ Essa heterogeneidade de lesões que acometem o pulmão deve ser mais bem estudada, especialmente em relação à fisiopatologia e fenômenos inflamatórios.

As alterações funcionais podem persistir após a cura da TBP e estão relacionadas com incapacidade e piora da qualidade de vida.^(32,33) Lee et al.⁽⁴⁾ afirmaram que quanto mais precoce o diagnóstico e mais rápido o início do tratamento, menor é a chance de desenvolvimento de alterações funcionais importantes. Em nosso estudo,

não houve associação entre o tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico da TBP e a gravidade das alterações na espirometria, sugerindo que a TBP pode levar ao desenvolvimento de alterações funcionais, independentemente do tempo do início do tratamento, precoce ou tardio, como também descrito por Manji et al.⁽³⁴⁾

A dispneia nos pacientes do grupo DPT–, especificamente, pode ser explicada pelas lesões estruturais (NTA-II e NTA-III) que levam à obstrução ventilatória, com o acometimento das pequenas vias aéreas e bronquiectasias,⁽¹⁰⁾ assim como com a destruição do parênquima pulmonar. Outros estudos já haviam descrito a associação da extensão das alterações radiográficas com a alteração da função pulmonar.^(13,15,32,34-36) Esses estudos sugerem que quanto maior a lesão, maior dano tecidual, sendo essas sequelas refletidas na função pulmonar alterada. Entretanto, esses estudos não avaliaram a gravidade das alterações na espirometria.^(13,15,32,34-36) A sobreposição das doenças poderia explicar a maior frequência de sintomas no grupo DPT+ (dispneia, tosse, expectoração e sibilância).

Algumas limitações do presente estudo devem ser consideradas. A primeira limitação é relacionada ao fato de não ter sido avaliada a alteração funcional longitudinal, decorridos 24 meses do tratamento antituberculose. Essa conduta poderia fornecer resultados distintos no caso de não haver ocorrido ainda a estabilização das lesões.⁽³⁷⁾ A segunda limitação deve-se à utilização da radiografia, método que pode subestimar as alterações sequelares. A TC de tórax pode fornecer informações mais acuradas sobre as alterações decorrentes das sequelas da TBP. Contudo, em um estudo recente, a TC foi discordante da radiografia em apenas 7% das avaliações em pacientes com sequelas de TBP.⁽²⁶⁾ Além disso, a radiografia é um exame de baixo custo e está disponível nos centros de tratamento de tuberculose do Brasil, em contraposição ao acesso limitado à TC. A terceira limitação decorre da avaliação da função pulmonar apenas por espirometria, sem utilizar a pletismografia e DLCO. No entanto, os equipamentos necessários para os referidos testes também não estão disponíveis na maioria dos centros do Brasil. Por último, não foi investigada a relação de maior gravidade funcional em indivíduos com idade > 49 anos.

Tabela 5. Características clínicas, demográficas e radiológicas dos pacientes tratados para tuberculose pulmonar sem doença pulmonar prévia ou história de tabagismo (n = 204) em relação aos resultados espirométricos; 2014-2015.

Características	Espirometria normal ou distúrbio leve		Distúrbio moderado ou acentuado		p
	n	%	n	%	
Sexo	n	%	n	%	
Masculino	66	36,9	16	64,0	0,10
Feminino	113	63,1	9	36,0	
Idade, anos					
18-29	52	29,0	2	8,0	0,03
30-49	78	43,6	11	44,0	
> 49	49	27,4	12	48,0	
Cor					
Branco	28	15,8	5	20,0	0,60
Não branco	149	84,2	20	80,0	
Estado civil^a					
Casado	86	50,0	14	58,3	0,24
Outros	86	50,0	10	41,7	
Escolaridade					
Até o fundamental completo	82	58,6	14	70,0	0,33
Ensino médio ou superior	58	41,4	6	30,0	
Etilismo					
Sim	32	18,5	4	17,4	0,90
Não	141	81,5	19	82,6	
HIV/AIDS					
Sim	4	3,0	1	6,3	0,49
Não	130	97,0	15	93,8	
Hipertensão arterial sistêmica					
Sim	28	15,6	6	24,0	0,29
Não	151	84,4	19	76,0	
Cardiopatias					
Sim	3	1,7	0		0,51
Não	176	98,3	25		
Diabetes mellitus					
Sim	12	6,9	3	12,5	0,34
Não	161	93,1	21	87,5	
Doença renal crônica					
Sim	11	6,1	0	0,0	0,20
Não	168	93,9	25	100,0	
Câncer					
Sim	2	1,1	1	4,0	0,26
Não	177	98,9	24	96,0	
Dispneia, mMRC					
0-1	162	94,7	19	82,6	0,03
2-4	9	5,3	4	17,4	
Tosse					
Sim	42	24,3	8	34,8	0,28
Não	131	75,7	15	65,2	
Expectoração					
Sim	26	15,0	6	26,1	0,18
Não	147	85,0	17	73,9	
Sibilância					
Sim	7	4,0	3	13,0	0,07
Não	166	96,0	20	87,0	
Radiografia de tórax					
Normal/NTA-I	128	82,1	12	57,1	0,01
NTA-II/III	28	17,9	9	42,9	
Tempo de doença até diagnóstico					
< 30 dias	34	24,3	3	17,7	0,54
≥ 30 dias	106	75,7	14	82,4	

mMRC: escala *modified Medical Research Council*; e NTA: classificação do *National Tuberculosis Association*.

^aCasado ou com companheiro estável; e outros: viúvo, separado/divorciado ou solteiro.

As alterações funcionais ainda são lacunas a ser estudadas, principalmente se a obstrução de vias aéreas secundária à TBP for uma entidade diferente da DPOC secundária à exposição à fumaça de cigarro ou de fogão a lenha, silicose, entre outras.⁽³⁸⁾ Além disso, novos estudos podem ser desenvolvidos e direcionados para avaliar a resposta ao tratamento, como o uso de medicação inalatória específica e reabilitação pulmonar objetivando a melhora na qualidade de vida desses pacientes.

Em conclusão, o comprometimento da função pulmonar é frequente após o tratamento da TBP independentemente de haver história de tabagismo ou doença pulmonar prévia. A espirometria deve ser sugerida para esses pacientes que evoluírem com grau

de dispneia na escala mMRC de 2-4 e/ou com alteração radiológica relevante após o tratamento da TBP.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às instituições que apoiaram o estudo: Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto Brasileiro para a Investigação da Tuberculose, Complexo Hospital do Instituto de Doenças do Tórax e Programa Municipal de Controle da Tuberculose em Dourados.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram em todos os estágios do presente estudo, incluindo concepção e desenho do estudo, aquisição e análise dos dados, interpretação dos dados, preparo, revisão e aprovação do texto final.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2018 May 10]. Global tuberculosis report 2017. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Incidência de Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- Altet Gómez MN, Alcaide Megías J, Canela Soler J, Milá Augé C, Jiménez Fuentes MA, de Souza Galvão ML, et al. Pulmonary symptomatic tuberculosis' diagnostic delay study [Article in Spanish]. Arch Bronconeumol. 2003;39(4):146-52. <https://doi.org/10.1157/13045947>
- Lee CH, Lee MC, Lin HH, Shu CC, Wang JY, Lee LN, et al. Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2012;7(5):e37978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037978>
- Job JR, Gozzano JO, Bernardes Júnior OR, Garcia RH, Miralhes OJ, de Miranda MA. Data preceding the diagnosis of pulmonary tuberculosis and time elapsed till the beginning of treatment in patients enrolled at a health center, São Paulo (Brazil) [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 1986;20(1):21-5. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101986000100002>
- Chushkin MI, Ots ON. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? J Bras Pneumol. 2017;43(1):38-43. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000053>
- de la Mora I, Martínez-Ocguera D, Laniado-Laborín R. Chronic airway obstruction after successful treatment of tuberculosis and its impact on quality of life. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(7):808-10. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0983>
- Muñoz-Torrico M, Rendon A, Centis R, Ambrosio L, Fuentes Z, Torres-Duque C, et al. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? J Bras Pneumol. 2016;42(5):374-385. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000226>
- Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. Int J Infect Dis. 2015;32:138-46. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.016>
- Sarkar M, Srinivasa, Madabhavi I, Kumar K. Tuberculosis associated chronic obstructive pulmonary disease. Clin Respir J. 2017;11(3):285-295. <https://doi.org/10.1111/crj.12621>
- Ramos LM, Sulmonetti N, Ferreira CS, Henriques JF, de Miranda SS. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital. J Bras Pneumol. 2006;32(1):43-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000100010>
- Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. Respiration. 2013;86(1):76-85. <https://doi.org/10.1159/000350917>
- Di Naso FC, Pereira JS, Schuh SJ, Unis G. Functional evaluation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae [Article in Portuguese]. Rev Port Pneumol. 2011;17(5):216-21. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2011.06.010>
- Nihues Sde S, Mancuzo EV, Sulmonetti N, Sacchi FP, Viana Vde S, Netto EM, et al. Chronic symptoms and pulmonary dysfunction in post-tuberculosis Brazilian patients. Brazilian J Infect Dis. 2015;19(5):492-7. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.06.005>
- Cruz Rde C, De Albuquerque Mde F, Campelo AR, Costa e Silva EJ, Mazza E, Menezes RC, et al. Pulmonary tuberculosis: association between extent of the residual pulmonary lesion and alteration in the lung function [Article in Portuguese]. Rev Assoc Med Bras. 2008;54(5):406-10. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302008000500012>
- Pereira CA. Espirometria. J Bras Pneumol. 2002;28(Suppl 3):S1-82.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation - United States, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(44):1227-32.
- Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of new alcoholism screening instrument. Am J Psychiatry. 1974;131(10):1121-3.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2018 May 10]. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available from <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
- Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the Internet]. Bethesda: GINA [cited 2018 May 10]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: <https://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- Maciel R, Aidé MM, editors. Prática Pneumológica. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
- Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. Ann Intern Med. 1997;127(12):1072-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-127-12-199712150-00003>
- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis. 1983;127(6):725-34.
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. J Bras Pneumol. 2007;33(44):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
- Ribeiro SN, Gehardt FG, Silva JRL, Fonseca L, Gontijo P, Sant'Anna CC. Tuberculose. In: Bethlem N, editor. Pneumologia. 4th ed. São Paulo: Atheneu; 1995. p. 379-448.
- Ko Y, Lee YM, Lee HY, Lee YS, Song JW, Hong GY, et al. Changes in lung function according to disease extent before and after pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(5):589-95. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0454>
- Pasipanodya JG, McNabb SJ, Hilsenrath P, Bae S, Lykens K, Vecino E, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis and its contribution to TB burden. BMC Public Health. 2010;10:259. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-259>
- Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F,

- Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343-9. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1361>
29. Amaral AF, Coton S, Kato B, Tan WC, Studnicka M, Janson C, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J*. 2015;46(4):1104-12. <https://doi.org/10.1183/13993003.02325-2014>
30. Kim HJ, Baek S, Kim HJ, Lee JS, Oh YM, Lee SD, et al. The impact of smoking on airflow limitation in subjects with history of asthma and inactive tuberculosis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125020>
31. Elkington PT, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. *Thorax*. 2006;61(3):259-66. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.051979>
32. Radovic M, Ristic L, Ciric Z, Dinic-Radovic V, Stankovic I, Pejic T, et al. Changes in respiratory function impairment following the treatment of severe pulmonary tuberculosis - limitations for the underlying COPD detection. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1307-16. <https://doi.org/10.2147/COPD.S106875>
33. Maguire GP, Anstey NM, Ardian M, Waramori G, Tjitra E, Kenangalem E, et al. Pulmonary tuberculosis, impaired lung function, disability and quality of life in a high-burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(12):1500-6.
34. Manji M, Shayo G, Mamuya S, Mpembeni R, Jusabani A, Mugusi F. Lung functions among patients with pulmonary tuberculosis in Dar es Salaam - a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0213-5>
35. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007;30(6):1180-5. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083507>
36. Akkara AS, Shah AD, Adalja M, Akkara AG, Rath A, Shah DN. Pulmonary tuberculosis: the day after. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(6):810-3. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0317>
37. Chung KP, Chen JY, Lee CH, Wu HD, Wang JY, Lee LN, et al. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):549-56. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000400005>
38. Allwood BW, Gillespie R, Galperin-Aizenberg M, Bateman M, Olckers H, Taborda-Barata L, et al. Obstructive pulmonary disease in patients with previous tuberculosis: Pathophysiology of a community-based cohort. *S Afr Med J*. 2017;107(5):440-445. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v107i5.12118>



Associação entre apresentação radiológica e tempo decorrido para o diagnóstico da tuberculose pulmonar no serviço de emergência de um hospital universitário

Guilherme Seara Muller^{1,2} , Carlo Sasso Faccin³ , Denise Rossato Silva^{1,4} , Paulo de Tarso Roth Dalcin^{1,4}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Unimed Joinville, Joinville (SC) Brasil.
3. Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 15 janeiro 2019.
Aprovado: 7 março 2019.

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a apresentação radiológica de pacientes com tuberculose pulmonar diagnosticada no serviço de emergência e investigar sua associação com o tempo para o diagnóstico. **Métodos:** Estudo observacional prospectivo envolvendo pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar no serviço de emergência de um hospital universitário terciário no sul do Brasil. As radiografias de tórax realizadas na admissão foram avaliadas por um radiologista. Foram descritos os diferentes padrões de achados radiológicos e as localizações das lesões. O desfecho principal do estudo foi o tempo total decorrido entre o exame radiológico inicial e o diagnóstico de tuberculose. **Resultados:** Um total de 78 pacientes foi incluído no estudo. A mediana de tempo entre a radiografia de tórax e o diagnóstico foi de 2 dias, sendo os diagnósticos precoce e tardio definidos como tempo para o diagnóstico < 2 dias e ≥ 2 dias, respectivamente. A positividade da baciloscopia de escarro associou-se ao diagnóstico precoce ($p = 0,005$), e a cultura positiva associou-se ao diagnóstico tardio ($p = 0,005$). O diagnóstico precoce associou-se à presença de escarro ($p = 0,03$), perda de peso ($p = 0,047$), cavitação ($p = 0,001$) e consolidação ($p = 0,003$). A cavitação pulmonar foi um preditor independente de diagnóstico precoce ($OR = 3,50$; $p = 0,028$). **Conclusões:** Há necessidade de protocolos específicos para tuberculose nos serviços de emergência, não apenas para evitar atrasos no diagnóstico e no tratamento, mas também para modificar a dinâmica de transmissão da doença.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Serviços médicos de emergência; Radiografia torácica.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma das doenças transmissíveis mais letais. Estima-se que aproximadamente 10 milhões de pessoas tenham desenvolvido a doença em 2017, levando a 1,3 milhão de mortes, com um adicional de 300.000 mortes em indivíduos coinfectados pelo HIV.⁽¹⁾ Há um componente socioeconômico, evidenciado pelo fato de que 90% de todos os casos de tuberculose estão distribuídos entre 22 países em desenvolvimento, incluindo o Brasil.⁽²⁾

O diagnóstico precoce e o tratamento são essenciais para o controle da tuberculose. Em áreas de alta prevalência de tuberculose, o diagnóstico precoce pode ser definido como aquele que ocorre nas primeiras duas a três semanas após o início dos sintomas respiratórios, enquanto o diagnóstico tardio pode ser definido como aquele que ocorre quatro semanas ou mais após o início desses sintomas.⁽³⁾ Embora os programas de controle da tuberculose tenham priorizado o diagnóstico no nível da atenção primária, muitos casos ainda são diagnosticados em hospitais, especialmente em hospitais públicos de referência.⁽⁴⁾ Porto Alegre apresenta uma das maiores taxas de incidência de tuberculose entre todas as cidades brasileiras, sendo que a taxa de diagnóstico hospitalar da doença na cidade é de 39%.⁽⁵⁾

Os exames de imagem desempenham um papel importante na avaliação diagnóstica de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar (TBP).⁽⁶⁾ Existem poucos estudos avaliando os achados radiológicos relacionados a pacientes diagnosticados com TBP no serviço de emergência. Um estudo mostrou que o padrão radiológico diferente do típico (de infiltrados ou cavitações apicais) associou-se ao atraso na suspeita clínica de tuberculose.⁽⁷⁾ Nesse contexto, é importante analisar os achados radiológicos entre pacientes diagnosticados com TBP no serviço de emergência. Nossa hipótese é a de que essas informações alertarão os médicos para as dificuldades do diagnóstico da TBP, ajudando assim a reduzir o ônus da internação hospitalar por tuberculose. Este estudo objetivou avaliar a apresentação radiológica de pacientes com TBP diagnosticada no serviço de emergência e investigar sua relação com o tempo para o diagnóstico.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo de coorte envolvendo pacientes com TBP ativa diagnosticados no serviço de emergência de um hospital universitário terciário na cidade de Porto Alegre (RS). Foram avaliadas as apresentações

Endereço para correspondência:

Paulo de Tarso Roth Dalcin. Rua Honório Silveira Dias, 1529/901, São João, CEP 90540-070, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3330-0521. E-mail: pdalcin@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

radiológicas e sua associação com o tempo decorrido entre o exame radiológico inicial e o diagnóstico de TBP.

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os padrões éticos da instituição local e com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, bem como com a Declaração de Helsinque de 1964 e suas emendas posteriores ou padrões éticos comparáveis. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Registro no. 14-0130; Protocolo no. 1686812800005327), e todos os pacientes participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram incluídos os pacientes com idade ≥ 14 anos que apresentavam suspeita de TBP ativa e haviam sido submetidos a exame radiológico.

Foram excluídos os pacientes cujas radiografias de tórax não estavam disponíveis, aqueles sem confirmação do diagnóstico de tuberculose, os que já estavam em tratamento para tuberculose, os que haviam abandonado anteriormente o tratamento da tuberculose e aqueles que apresentavam exclusivamente tuberculose extrapulmonar (TBEP).

O diagnóstico da TBP seguiu os critérios estabelecidos pelas III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia⁽²⁾: baciloscopia de escarro positiva (coloração de Ziehl-Neelsen) em duas amostras; baciloscopia de escarro positiva (coloração de Ziehl-Neelsen) em uma amostra e resultado positivo para *Mycobacterium tuberculosis* em uma cultura (em meio de Löwenstein-Jensen); baciloscopia de escarro positiva (coloração de Ziehl-Neelsen) em uma amostra e achados radiológicos compatíveis com tuberculose; resultado positivo para *M. tuberculosis* em uma cultura (em meio de Löwenstein-Jensen) isoladamente; ou presença de características clínicas, epidemiológicas e radiológicas compatíveis com tuberculose. Portanto, alguns indivíduos foram inicialmente diagnosticados e tratados com base na presença de características clínicas, epidemiológicas e radiológicas compatíveis com tuberculose, sendo o diagnóstico posteriormente confirmado por uma cultura positiva. Em todos os casos, o diagnóstico também foi confirmado pela resposta ao tratamento da tuberculose. O diagnóstico da TBEP baseou-se nos resultados de testes clínicos e laboratoriais indicando a localização da doença.

Um pesquisador realizou a entrevista e a avaliação clínica de todos os pacientes identificados com tendo sido diagnosticados com tuberculose. As características demográficas, as características clínicas da doença e a presença de comorbidades foram determinadas na avaliação clínica e por meio da revisão dos prontuários eletrônicos com um instrumento de coleta específico. Os seguintes dados foram coletados: data da admissão no serviço de emergência; data do primeiro exame radiológico; data do diagnóstico de tuberculose; status tabágico; sintomas; e comorbidades, incluindo infecção pelo HIV e doenças pulmonares. No momento da entrevista, foi solicitado aos participantes que estimassem o tempo em dias desde o início de qualquer sintoma.

Para evitar a ocorrência de viés de interpretação (consciente ou inconsciente), as radiografias de tórax realizadas na admissão foram avaliadas por um radiologista membro da equipe de pesquisa o qual desconhecia as outras características clínicas dos pacientes. Os diferentes padrões de achados radiológicos e as localizações das lesões foram descritos pelo radiologista e categorizados da seguinte forma: sugestivo/a(s) de tuberculose primária; sugestivo/a(s) de tuberculose pós-primária; indeterminado/a(s); ou sugestivo/a(s) de outro diagnóstico (mencionado).

O desfecho principal do estudo foi o tempo total decorrido entre o exame radiológico inicial e o diagnóstico de TBP. Os desfechos secundários foram as correlações da infecção pelo HIV com as diversas apresentações radiológicas e as correlações da apresentação radiológica com os resultados dos testes diagnósticos.

Os dados foram digitados em um banco de dados Microsoft Excel, sendo processados e analisados utilizando o pacote *Predictive Analytics Software*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Para fins de análise estatística, os pacientes foram estratificados em dois grupos, de acordo com o tempo decorrido entre o exame radiológico inicial e o diagnóstico de TBP: diagnóstico precoce, compreendendo aqueles para os quais o tempo para o diagnóstico ficou abaixo da mediana para essa variável; e diagnóstico tardio, compreendendo aqueles para os quais o tempo para o diagnóstico foi igual ou superior à mediana. Os dados quantitativos foram expressos em forma de média $\pm$ desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil). Os dados qualitativos foram expressos em forma de frequências absolutas e relativas. Na análise das variáveis contínuas com distribuição normal, foram utilizados testes t de Student para amostras independentes. Na análise das variáveis contínuas sem distribuição normal, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado e, se necessário, foi utilizada a correção de Yates ou o teste exato de Fisher. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, e o nível de significância adotado foi de 5%. Foi realizada regressão logística multivariada, na qual a variável dependente foi o tempo aceitável para o diagnóstico (diagnóstico precoce) e as variáveis independentes foram características demográficas, clínicas e radiológicas que apresentaram significância estatística na análise univariada. Potenciais preditores foram selecionados para o modelo final de regressão múltipla pelo método *Enter*, com base no julgamento clínico, na análise de não colinearidade e na significância estatística ($p < 0,1$), e o modelo foi ajustado para sexo e idade. O cálculo do tamanho da amostra baseou-se no cálculo empregado em um estudo anterior,⁽⁶⁾ no qual o padrão radiológico diferente do típico (de infiltrados apicais ou cavitações) associou-se ao atraso na suspeita clínica de tuberculose. Considerando uma prevalência de padrões radiológicos atípicos de 30%, com amplitude do intervalo de confiança de 0,20 e nível de confiança de 95%, foi determinado que seria necessário incluir 81 pacientes no estudo.

RESULTADOS

Entre setembro de 2014 e dezembro de 2015, foram avaliados 134 potenciais candidatos para inclusão no estudo. Desses 134 indivíduos, 56 foram excluídos por um dos seguintes motivos: falta de confirmação do diagnóstico, TBEP exclusiva e abandono anterior de tratamento da tuberculose. Portanto, a amostra final foi composta por 78 pacientes.

A Tabela 1 apresenta as características descritivas da amostra. A mediana de duração dos sintomas foi de 47 dias. Na maioria dos indivíduos (52%), a tuberculose foi diagnosticada com base em um resultado positivo para BAAR na baciloscopia do escarro. A mediana do tempo decorrido desde a radiografia de tórax inicial até o diagnóstico de TBP foi de 2 dias (intervalo interquartil: 0-58 dias). Os achados radiológicos mais comuns foram consolidação (em 67%) e infiltrado reticular (em 47%). Destaca-se que 5% das radiografias de tórax foram classificadas como normais.

A Tabela 2 apresenta a análise comparativa de acordo com o tempo decorrido entre o exame radiológico inicial e o diagnóstico de TBP. A frequência de positividade da baciloscopia de escarro foi maior no grupo diagnóstico precoce do que no grupo diagnóstico tardio (75% vs. 40%; $p = 0,005$). Também houve diferenças entre esses dois grupos quanto a sintomas como produção de escarro (64,3% vs. 36,0%; $p = 0,03$) e perda de peso (89,3% vs. 66,0%; $p = 0,047$). Como se pode

observar na Tabela 3, a proporção de pacientes nos quais a radiografia de tórax mostrou cavitação foi maior no grupo diagnóstico precoce do que no grupo diagnóstico tardio (64,3% vs. 22,0%; $p = 0,001$), da mesma forma que a daqueles nos quais a radiografia de tórax mostrou consolidação (89,3% vs. 54,0%; $p = 0,003$).

A Tabela 4 apresenta a regressão logística multivariada de fatores associados ao diagnóstico precoce. A presença de cavitação na radiografia de tórax foi identificada como um preditor independente de diagnóstico precoce ($OR = 3,50$; $IC95\%: 1,14-10,72$; $p = 0,028$).

DISCUSSÃO

No presente estudo observacional prospectivo, avaliou-se a associação entre a apresentação radiológica e o tempo para o diagnóstico da TBP no serviço de emergência de um hospital terciário. Observou-se uma mediana de tempo decorrido desde a primeira radiografia de tórax até o diagnóstico de tuberculose de 2 dias. Cavitação e consolidação foram mais comuns no grupo diagnóstico precoce do que no grupo diagnóstico tardio, sendo a presença de cavitação um preditor independente de diagnóstico precoce.

Não há um consenso sobre o que é considerado um atraso aceitável no diagnóstico. Estudos anteriores sugeriram que o tempo para o diagnóstico está relacionado aos serviços de saúde e à epidemiologia local.⁽⁶⁾ Foi demonstrado que o tempo para o diagnóstico

Tabela 1. Características dos pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar.

Características	(N = 78)
Idade (anos), média ± dp	41,88 ± 16,45
Sexo masculino, n (%)	47 (60,3)
Status tabágico, n (%)	
Fumante	32 (41,0)
Ex-fumante	20 (25,6)
HIV/AIDS, n (%)	33 (42,3)
Imunossupressão não relacionada ao HIV, n (%)	9 (11,5)
Dependência de drogas, n (%)	31 (39,7)
Duração dos sintomas (dias), mediana (II)	30 (13-75)
Crítérios diagnósticos, n (%)	
Pesquisa de BAAR positiva	41 (52,6)
Cultura positiva	15 (19,2)
Pesquisa de BAAR positiva + cultura positiva	22 (28,2)
Dias desde a radiografia de tórax até o diagnóstico de TBP, mediana (II)	2 (1-7)
Achados da radiografia de tórax	
Nenhum	4 (5,1)
Cavitação	29 (37,1)
Infiltrado reticular	37 (47,4)
Consolidação	52 (66,7)
Fibrose residual	19 (24,4)
Padrão miliar	8 (10,3)
Derrame pleural	22 (28,2)
Bronquiectasia	1 (1,3)
Atelectasia	18 (23,1)
Linfadenopatia hilar	3 (3,8)

II: intervalo interquartil; e TBP: tuberculose pulmonar.

Tabela 2. Análise comparativa das características dos pacientes, por grupo (diagnóstico precoce e tardio de tuberculose pulmonar).

Características	Grupos		p
	Diagnóstico precoce* (n = 28)	Diagnóstico tardio† (n = 50)	
Idade (anos), média ± dp	39,21 ± 12,80	43,4 ± 18,1	0,241
Sexo masculino, n (%)	18 (64,3)	29 (58,0)	0,762
Critérios diagnósticos, n (%)			
Pesquisa de BAAR positiva	21 (75,0)	20 (40,0)	0,005
Cultura positiva	1 (3,6)	14 (28,0)	
Pesquisa de BAAR positiva + cultura positiva	6 (21,1)	16 (32,0)	
Status tabágico, n (%)			
Nunca fumou	7 (25,0)	19 (38,0)	0,412
Ex-fumante	7 (25,0)	13 (26,0)	
Fumante	14 (50,0)	18 (36,0)	
Sintomas, n (%)			
Astenia	25 (89,3)	37 (64,0)	0,190
Tosse	25 (89,3)	36 (72,0)	0,137
Escarro	18 (64,3)	18 (36,0)	0,030
Febre	19 (67,9)	31 (62,0)	0,786
Perda de peso	25 (89,3)	33 (66,0)	0,047
Dispneia	13 (46,4)	22 (44,0)	1,000
Hemoptise	5 (17,9)	4 (8,0)	0,270
Sudorese noturna	13 (46,4)	20 (40,0)	0,755
Dor torácica	8 (28,6)	13 (26,0)	1,000
Dependência de drogas, n (%)	14 (50,0)	17 (34,0)	0,253
Dependência de álcool	7 (25,0)	9 (18,0)	0,658
HIV/AIDS	10 (35,7)	23 (46,0)	0,520
Imunossupressão, n (%)			
Uso de corticosteroides	2 (7,1)	6 (12,0)	0,704
Terapia imunossupressora	1 (3,6)	5 (10,2)	0,408
Paciente transplantado	0 (0,0)	4 (8,0)	0,291
Tuberculose prévia, n (%)	6 (21,4)	9 (18,0)	0,945
Doença pulmonar crônica, n (%)			
DPOC	1 (3,6)	6 (12,0)	0,411
Outras	1 (3,6)	2 (4,0)	1,000
Malignidade, n (%)			
Câncer de pulmão	0 (0,0)	1 (2,0)	1,000
Outros	0 (0,0)	2 (4,0)	0,534

* < 2 dias desde o exame radiológico inicial até o diagnóstico de tuberculose pulmonar. † ≥ 2 dias desde o exame radiológico inicial até o diagnóstico de tuberculose pulmonar.

da tuberculose é menor em hospitais localizados em áreas onde a prevalência da doença é alta.⁽⁹⁾ O tempo hospitalar para o diagnóstico é particularmente importante, especialmente em locais com altas taxas de incidência de tuberculose, como Porto Alegre, onde a taxa de diagnóstico hospitalar da doença é de quase 40%,⁽⁶⁾ pois o atraso no diagnóstico foi associado a maior mortalidade.⁽⁹⁾ Outro estudo,⁽⁶⁾ também realizado em Porto Alegre, relatou uma mediana de tempo para o diagnóstico de 6 dias. No entanto, naquele estudo, a amostra também incluiu pacientes com TBEP, o que representou uma significativa demora no diagnóstico.

No presente estudo, cavitação e consolidação na radiografia de tórax associaram-se ao diagnóstico precoce. De fato, a presença de cavitação foi um preditor independente de tempo para o diagnóstico

< 2 dias (isto é, diagnóstico precoce). A cavitação é considerada uma característica radiológica típica da TBP, tendo sido demonstrado que ela está associada a menor tempo para o diagnóstico.⁽⁷⁾ A localização dos achados radiológicos não diferiu significativamente entre os grupos diagnóstico precoce e diagnóstico tardio, como também foi o caso da presença de alterações fibróticas residuais. Em um estudo realizado na mesma unidade de emergência do presente estudo,⁽⁵⁾ a fibrose residual, que é sugestiva de tuberculose prévia, foi identificada como um fator associado ao atraso no diagnóstico relacionado ao sistema de saúde.

Em nossa análise univariada, a positividade da baciloscopia de escarro associou-se ao diagnóstico precoce e a cultura positiva associou-se ao diagnóstico tardio. Sabe-se bem que a TBP com baciloscopia

Tabela 3. Análise comparativa dos achados radiológicos, por grupo (diagnóstico precoce e tardio de tuberculose pulmonar).

Características	Grupos		p
	Diagnóstico precoce*	Diagnóstico tardio†	
	(n = 28) n (%)	(n = 50) n (%)	
Achados da radiografia de tórax			
Normais	0 (0,0)	4 (8,0)	0,291
Cavitação	18 (64,3)	11 (22,0)	0,001
Infiltrado reticular	16 (57,1)	21 (42,0)	0,294
Consolidação	25 (89,3)	27 (54,0)	0,003
Fibrose residual	7 (25,0)	12 (24,0)	1,000
Padrão miliar	1 (3,6)	7 (14,0)	0,247
Derrame pleural	5 (17,9)	17 (34,0)	0,209
Bronquiectasia	0 (0,0)	1 (2,0)	1,000
Atelectasia	8 (28,6)	10 (20,0)	0,561
Linfadenopatia	0 (0,0)	3 (6,0)	0,549
Localização das lesões			
LSAP	16 (57,1)	21 (42,0)	0,294
B6	9 (32,1)	14 (28,0)	0,900
LSA	12 (42,9)	14 (28,0)	0,278
Lobo médio	1 (3,6)	3 (6,0)	1,000
Língua	1 (3,6)	2 (4,0)	1,000
Pirâmide basal	8 (28,6)	11 (22,0)	0,709
Difusa	7 (25,0)	13 (26,0)	1,000
Dano ao parênquima			
Nenhum	0 (0,0)	4 (8,0)	0,432
Pulmão esquerdo	5 (17,9)	11 (22,0)	
Pulmão direito	9 (32,1)	14 (28,0)	
Bilateral	14 (50,0)	21 (42,0)	
Conclusão do radiologista			
Tuberculose pós-primária	16 (57,0)	21 (42,0)	0,332
Outro diagnóstico	6 (21,4)	11 (22,0)	
Indeterminado	6 (21,4)	14 (28,0)	
Normal	0 (0,0)	4 (8,0)	

LSAP: lobo superior anterior e posterior; B6: segmento superior do lobo inferior; e LSA: lobo superior anterior.
* < 2 dias desde o exame radiológico inicial até o diagnóstico de tuberculose pulmonar. † ≥ 2 dias desde o exame radiológico inicial até o diagnóstico de tuberculose pulmonar.

negativa está associada ao atraso no diagnóstico e, consequentemente, a maior mortalidade.^(5,10,11) No presente estudo, a presença de escarro associou-se a menor tempo para o diagnóstico, como demonstrado anteriormente.^(5,7)

Outro sintoma associado ao diagnóstico precoce foi a perda de peso. Solari et al.⁽¹²⁾ desenvolveram uma regra de predição clínica, baseada em informações obtidas na admissão, para permitir a rápida identificação de pacientes com TBP nos serviços de emergência. Os autores constataram que a perda de peso foi um preditor independente do diagnóstico de tuberculose. Além disso, outros estudos mostraram que a perda de peso está associada ao atraso no diagnóstico e no início do tratamento.^(13,14) Com base nos achados do nosso estudo, podemos supor que os médicos tenham compreensão suficiente da importância da associação entre a perda de peso e o diagnóstico de tuberculose, o que poderia explicar a associação entre esse sintoma e o diagnóstico precoce da tuberculose.

A dependência de drogas e a infecção pelo HIV são grandes problemas em Porto Alegre, onde a incidência da coinfeção tuberculose/HIV é de 25,2%, uma das mais altas entre as cidades brasileiras.⁽¹⁵⁾ No entanto, no presente estudo, nem a infecção pelo HIV nem a dependência de drogas apresentaram associações com o atraso no diagnóstico da TBP. Outros estudos também mostraram que a infecção pelo HIV não está associada ao diagnóstico tardio da TBP,^(16,17) apesar da possibilidade de apresentações atípicas da tuberculose.^(18,19) Além disso, foi demonstrado que a dependência de drogas está associada apenas a atrasos relacionados ao paciente e não a atrasos relacionados ao sistema de saúde.⁽⁵⁾ Nosso achado de que variáveis clínicas e radiológicas importantes (astenia, febre, sudorese noturna, infecção pelo HIV, imunossupressão, padrão miliar e a localização das lesões) não se associaram ao tempo para o diagnóstico deve alertar os médicos para a dificuldade do diagnóstico da TBP no serviço de emergência.

Tabela 4. Regressão multivariada para identificação de fatores associados ao tempo decorrido entre o exame radiológico inicial e o diagnóstico de tuberculose pulmonar.

Variáveis	B	Wald	p	OR	IC95%
Idade	0,014	0,660	0,416	1,010	0,98-1,05
Sexo	0,309	0,305	0,581	1,360	0,45-4,09
Cavitação*	1,252	4,804	0,028	3,500	1,14-10,72
Consolidação	1,155	2,426	0,119	3,170	0,74-13,58
Pesquisa de BAAR positiva	1,608	2,054	0,152	4,990	0,55-44,98
Constante	-1,315	0,839	0,117	0,268	-

*Cavitação na radiografia de tórax foi identificada como um preditor independente de diagnóstico precoce (nos primeiros 2 dias após o exame radiológico inicial).

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Foi realizado em um único centro, não foram avaliadas radiografias de tórax anteriores, e não foram investigados atrasos relacionados ao paciente. Além disso, não foram utilizadas técnicas de imagem mais avançadas, como a TC, porque essas técnicas são mais caras e não estão amplamente disponíveis. Não obstante, nossos resultados ressaltam a mensagem de que a apresentação radiológica típica, particularmente a cavitação, está associada a menor tempo para o diagnóstico da TBP.

Em suma, demonstramos uma mediana de tempo decorrido desde a primeira radiografia de tórax até o diagnóstico de TBP de 2 dias. Também constatamos que a cavitação foi um preditor independente de diagnóstico precoce. Reduzir os atrasos no diagnóstico pode exigir maior conscientização por parte dos profissionais de saúde e uma revisão das práticas dos estabelecimentos de saúde. Estratégias específicas, como o uso de protocolos específicos para tuberculose no serviço de emergência, devem ser desenvolvidas, não apenas para agilizar o diagnóstico e o tratamento, mas também para modificar a dinâmica de transmissão da tuberculose.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2018 Dec 1]. Global tuberculosis report 2018. [Adobe Acrobat document, 265p.]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>
- Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000011>
- United States Agency for International Development. International Standards for Tuberculosis Care - USAID [homepage on the Internet]. Washington, DC: USAID [cited 2018 Dec 1]. TB Care I. Available from: <http://www.tbcare1.org/publications>
- Zerbini E, Chirico MC, Salvadores B, Amigot B, Estrada S, Algorry G. Delay in tuberculosis diagnosis and treatment in four provinces of Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(1):63-8.
- Deponti GN, Silva DR, Coelho AC, Muller AM, Dalcin Pde T. Delayed diagnosis and associated factors among new pulmonary tuberculosis patients diagnosed at the emergency department of a tertiary care hospital in Porto Alegre, South Brazil: a prospective patient recruitment study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:538. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-538>
- Rossato Silva D, Müller AM, Dalcin Pde T. Factors associated with delayed diagnosis of tuberculosis in hospitalized patients in a high TB and HIV burden setting: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:57. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-57>
- Moran GJ, McCabe F, Morgan MT, Talan DA. Delayed recognition and infection control for tuberculosis patients in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1995;26(3):290-5. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(95\)70074-9](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(95)70074-9)
- Ward J, Siskind V, Konstantinos A. Patient and health care system delays in Queensland tuberculosis patients, 1985-1998. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(11):1021-7.
- Greenaway C, Menzies D, Fanning A, Grewal R, Yuan L, Fitzgerald JM, et al. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis—predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):927-33. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.7.2107040>
- Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*. 2007;369(9578):2042-2049. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60284-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60284-0)
- MacPherson P, Dimairo M, Bandason T, Zezai A, Munyati SS, Butterworth AE, et al. Risk factors for mortality in smear-negative tuberculosis suspects: a cohort study in Harare, Zimbabwe. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(10):1390-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0056>
- Solari L, Acuna-Villaorduna C, Soto A, Agapito J, Perez F, Samalvides F, et al. A clinical prediction rule for pulmonary tuberculosis in emergency departments. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(6):619-24.
- Lacroix C, Martin P, Turcotte S, DeRoche S, Maglulio V, Lacroix C. The delay in diagnosis of tuberculosis in the Monteregion region of Quebec, Canada. *McGill J Med*. 2008;11(2):124-31.
- Schneider D, McNabb SJ, Safaryan M, Davidyants V, Niazyan L, Orbelyan S. Reasons for delay in seeking care for tuberculosis, Republic of Armenia, 2006-2007. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2010;2010:412624. <https://doi.org/10.1155/2010/412624>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [cited 2018 Dec 1]. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. *Boletim Epidemiológico*. 2016;47(15). [Adobe Acrobat document, 18p.]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/2016-009-Tuberculose-001.pdf>
- Lawn SD, Afful B, Acheampong JW. Pulmonary tuberculosis: diagnostic delay in Ghanaian adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2(8):635-40.
- Ngamvithayapong J, Yanai H, Winkvist A, Diwan V. Health seeking behaviour and diagnosis for pulmonary tuberculosis in an HIV-epidemic mountainous area of Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(11):1013-20.
- Kramer F, Modilevsky T, Waliy AR, Leedom JM, Barnes PF. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1990;89(4):451-6. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90375-N](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90375-N)
- Needham DM, Foster SD, Tomlinson G, Godfrey-Faussett P. Socio-economic, gender and health services factors affecting diagnostic delay for tuberculosis patients in urban Zambia. *Trop Med Int Health*. 2001;6(4):256-9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2001.00709.x>



Fatores associados à tuberculose e à tuberculose multirresistente em pacientes atendidos em um hospital de referência terciária em Minas Gerais, Brasil

Valéria Martins Soares¹ , Isabela Neves de Almeida² ,
Lida Jouca de Assis Figueredo² , João Paulo Amaral Haddad³ ,
Camila Stefanie Fonseca de Oliveira³ , Wânia da Silva Carvalho⁴ ,
Silvana Spindola de Miranda²

1. Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
4. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

Recebido: 5 dezembro 2018.
Aprovado: 22 abril 2019.

Trabalho realizado no Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os fatores de risco de pacientes atendidos em um hospital de referência terciária para o desenvolvimento de tuberculose e tuberculose multirresistente (TBMR).

Métodos: Estudo transversal baseado em dados obtidos de pacientes atendidos no Hospital Júlia Kubitschek, na cidade de Belo Horizonte (MG), entre outubro de 2012 e outubro de 2014. As variáveis utilizadas foram agrupadas em características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e radiológicas. O desfecho considerado para verificar associações entre tuberculose e variáveis explicativas foi o tratamento prescrito para tuberculose. Para avaliar a associação entre a tuberculose resistente e as mesmas variáveis explicativas considerou-se a mudança de tratamento para TBMR.

Resultados: Alcoolismo, padrão radiológico sugestivo de tuberculose, presença de comorbidades e presença de cavitações pulmonares foram fatores associados à tuberculose. A TBMR foi associada a tratamento prévio para tuberculose e presença de cavitações. **Conclusões:** Apesar dos importantes progressos na luta contra a tuberculose, é necessário um conjunto de ações articuladas que incluam medidas de proteção social e suporte aos pacientes.

Descritores: Tuberculose; Fatores de risco; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos.

INTRODUÇÃO

A tuberculose segue como um grave problema de saúde pública no mundo e, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a doença infecciosa de agente único que mais mata, superando o HIV.⁽¹⁾ Em 2017, o número de novos casos de tuberculose no mundo foi de 10 milhões.⁽²⁾

Em 2017, foram notificados 79.222 casos novos de tuberculose no Brasil⁽²⁾ e foram registrados 13.347 casos de retratamento, equivalentes a 16,1% do total de casos notificados no mesmo período.⁽¹⁾ O estado de Minas Gerais registrou coeficientes de incidência e de mortalidade de 15,8/100.000 habitantes e 1,3/100.000 habitantes, respectivamente, e foram notificados 3.343 casos novos de tuberculose.⁽¹⁾

Em 2017, foram diagnosticados 2.000 casos com resistência a medicamentos para tuberculose, com resultados obtidos pelo teste rápido molecular para tuberculose ou pelo teste de sensibilidade, sendo que 1,5% correspondiam a casos novos e 8,0% a retratamento (recidiva ou reingresso após abandono).⁽²⁾ Em 2016, houve 752 casos que iniciaram o tratamento para tuberculose resistente notificados no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose. Desses, 177

casos (23,5%) eram de monorresistência, 330 (43,9%) eram de resistência à rifampicina, detectada pelo teste rápido molecular, 49 (6,5%) eram de polirresistência, 193 (25,7%) eram de multirresistência, e 3 (0,3%) não tinham informação.⁽³⁾

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é associada a alguns fatores, tais como encarceramento, tabagismo, alcoolismo, história de uso de drogas, índice de massa corpórea baixo (que é tanto um fator de risco como um sinal de infecção), diabetes mellitus (DM), vírus da hepatite C, HIV/AIDS e depressão.⁽⁴⁾ Embora os esforços para controlar a epidemia tenham reduzido sua mortalidade e incidência, há vários fatores predisponentes a ser controlados a fim de reduzir a carga da doença.⁽⁵⁾

A associação da tuberculose com outras comorbidades (multimorbidade), assim como com alguns hábitos sociais, deve ser considerada e avaliada em populações expostas à tuberculose, pois pode ser um fator de complicação no tratamento clínico.⁽⁶⁾ Nos últimos anos, foi observado que a tuberculose ativa desenvolve-se mais frequentemente em pacientes com baixo controle glicêmico, e que, radiologicamente, pacientes com tuberculose e DM apresentam lesões mais extensas e,

Endereço para correspondência:

Silvana Spindola de Miranda. Avenida Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel.: 55 31 3409-9905. E-mail: silvanaspindola@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG; projetos APQ-03266-13 e APQ-00094-12) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; projetos nos. 446796/2014 e 310174/2014-7).

mais frequentemente, doença multilobar e presença de cavitação.^(5,7)

Em relação a hábitos sociais, estudos observacionais mostram que a exposição ao tabagismo está associada à infecção tuberculosa, tuberculose ativa e mortalidade relacionada à tuberculose.^(5,8,9) Em relação ao consumo de álcool, embora seja considerado socialmente aceitável na maioria dos países, esse influencia não apenas a incidência de tuberculose, mas também sua evolução clínica e seus desfechos.^(5,10)

A OMS reconhece que as ações de combate à tuberculose devem ser conduzidas nos níveis primário, secundário e terciário, incluindo as prisões. Recentemente, pesquisas clínicas e operacionais indicaram que as abordagens são mais efetivas quando respondem a características socioculturais locais, organização dos serviços de saúde e tipos de atividades comunitárias.⁽¹¹⁾ Nesse contexto, o estudo e monitoramento dos fatores de exposição da tuberculose podem ser importantes ferramentas para interromper a manutenção da cadeia da transmissão da tuberculose e gerar impactos nas intervenções dos programas de controle da doença.^(2,5) Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os fatores associados à tuberculose e tuberculose multirresistente (TBM) em pacientes atendidos em um hospital de referência terciária.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal baseado em dados obtidos de pacientes atendidos entre outubro de 2012 e outubro de 2014 no Hospital Júlia Kubitschek (HJK), um hospital geral público de referência terciária para o tratamento da tuberculose e tuberculose resistente, localizado na cidade de Belo Horizonte, e que conduz atividades educacionais e médicas no estado de Minas Gerais. O Laboratório de Microbiologia do HJK recebe em torno de 200 amostras de pacientes suspeitos de tuberculose por mês e, em média, 12 apresentam diagnóstico confirmado de tuberculose.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 2013 (CAAE: 02232412.7.1001.5149) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar de Minas Gerais em 2012 (Parecer Técnico no. 018B/2012).

População do estudo

Foram incluídos pacientes com suspeita de tuberculose (pulmonar e extrapulmonar) que foram atendidos nos ambulatórios, no pronto-atendimento e na internação do HJK e que tiveram suas amostras clínicas enviadas ao Laboratório de Microbiologia do HJK. Os pacientes incluídos tinham idade de 18 anos ou mais, aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes que foram diagnosticados com infecção por micobactéria não tuberculosa foram excluídos.

Medidas e procedimentos

Os participantes foram entrevistados utilizando-se um questionário padronizado, e os dados faltantes foram complementados através da consulta aos prontuários. Os questionários foram aplicados por pesquisadores do Grupo de Pesquisa em Micobacterioses da Faculdade de Medicina da UFMG, após treinamento. O questionário continha dados sociodemográficos, comportamentais, clínicos e radiológicos. Para avaliar o alcoolismo, foi aplicado o questionário *Cut down, Annoyed, Guilty e Eye-opener* (CAGE), composto de quatro questões, validado no Brasil,⁽¹²⁾ e utilizado com um ponto de corte de duas respostas afirmativas sugerindo *screening* positivo para abuso ou dependência de álcool.⁽⁴⁾

No que se refere aos dados radiológicos, foram avaliados a presença de cavitação pulmonar e o padrão da radiografia de tórax conforme a seguinte classificação: 1) sugestivo: presença de infiltrado em lobos(s) superior(es) e/ou em segmento apical de lobo inferior; 2) compatível: alargamento mediastinal ou linfonodo hilar aumentado, padrão miliar ou derrame pleural; e 3) atípico: qualquer outro padrão.⁽¹³⁾

Os pacientes foram entrevistados no momento da suspeita da tuberculose e ao final do tratamento para a avaliação dos desfechos (cura, óbito, abandono ou manutenção do tratamento ao final do estudo).

Medidas de desfecho do estudo: variável dependente

O desfecho considerado para verificar a associação entre tuberculose e variáveis explicativas foi o tratamento prescrito para tuberculose. Os casos de tuberculose foram diagnosticados de acordo com o Programa Nacional de Controle da Tuberculose brasileiro, por meio de exames clínicos, epidemiológicos, micobacteriológicos, radiológicos, histopatológicos e complementares.⁽¹³⁾ Para avaliar a associação entre tuberculose resistente e as mesmas variáveis explicativas considerou-se a mudança de tratamento para TBM.

Medidas de desfecho do estudo: fatores de exposição

As variáveis utilizadas foram agrupadas em características sociodemográficas (idade, sexo, cor, renda e escolaridade); características comportamentais (alcoolismo, tabagismo, estado civil e ser morador de rua); características clínicas (febre, tosse, hemoptise, dispneia, expectoração, tratamento anterior para tuberculose e presença de comorbidades); e características radiológicas.

Para a categorização da escolaridade, considerou-se o ensino fundamental completo ou incompleto, e para a categorização da renda, considerou-se o terceiro quartil como ponto de corte.

As comorbidades consideradas foram alcoolismo (avaliado pelo questionário CAGE),⁽⁴⁾ DM, DPOC, silicose pulmonar, doenças hepáticas, neoplasias malignas, doença pulmonar difusa, doença renal crônica, HIV/

AIDS, uso de drogas, uso de corticoides, desnutrição, anemia, depressão, asma e hipertensão arterial.

Análise estatística

O banco de dados foi criado no programa Excel, versão 2003. No primeiro banco de dados foram incluídos todos os pacientes com suspeita de tuberculose independentemente do diagnóstico positivo ou negativo para tuberculose. A análise descritiva com distribuição de frequência foi realizada com as variáveis de natureza categórica. Para as variáveis contínuas foram avaliadas as medidas de tendência central e de dispersão (média e desvio-padrão). No segundo banco de dados foram selecionados apenas os pacientes que tiveram diagnóstico confirmado de tuberculose (sensível e resistente). Esse segundo banco foi criado para testar a associação entre as variáveis explicativas e a TBMR.

A magnitude da associação foi estimada por meio de OR e IC95%. Para todas as análises realizadas o nível de significância considerado foi de $p < 0,05$.

As variáveis com valores de $p \leq 0,20$ no teste do qui-quadrado não corrigido, na análise univariada, foram selecionadas manualmente para iniciar o modelo multivariado, com procedimento passo a passo com seleção para trás. A análise multivariada foi utilizada para avaliar a associação entre os fatores de exposição e a variável dependente. Após a análise multivariada foram mantidas no modelo final somente as variáveis com valor de $p \leq 0,05$ e a colinearidade entre as variáveis inseridas neste modelo foi verificada por meio do teste *general variance inflation factor*. As variáveis foram consideradas colineares quando valor do coeficiente foi maior que 5.⁽¹⁴⁾ As análises foram realizadas nos programas Epi Info, versão 7, e RStudio, versão 1.2.5019 (RStudio, Inc., Boston, MA, EUA).

Cálculo amostral

O tamanho da amostra foi determinado considerando-se 10% de margem de erro, IC95% e frequência de 50% para determinar a população de pacientes que realizaram exames micobacteriológicos nos 2 anos de estudo. A amostra calculada mínima foi de 184 pacientes.

RESULTADOS

Foram incluídos 251 pacientes com suspeita de tuberculose, no período do estudo, sendo 176 (70,12%) do sexo masculino. A média da idade foi de $55,4 \pm 15,7$ anos. A renda média mensal foi de R\$ 1.244,00 $\pm$ 1.151,06. As variáveis sociodemográficas, comportamentais, clínicas e radiológicas estão apresentadas na Tabela 1.

Dentre os 251 pacientes, 95 (38,6%) foram diagnosticados com tuberculose. Desses pacientes, o desfecho foi cura, em 71 (74,7%); abandono, em 11 (11,6%); óbito por tuberculose, em 3 (3,2%); óbito por outras causas, em 4 (4,1%); continuação

do tratamento, em 2 (2,1%); e perda de contato, em 4 (4,2%).

Entre as comorbidades na amostra total, as mais frequentes foram alcoolismo, em 59 (23,5%); DPOC, em 35 (13,9%); e DM tipo 2, em 25 (10,0). Dentre os 11 pacientes (4,4%) com HIV/AIDS, apenas 1 apresentou coinfeção com tuberculose.

A presença de comorbidades, DPOC, dispneia, febre, alcoolismo, cavitação pulmonar e padrão radiológico sugestivo de tuberculose foram significativamente associados à tuberculose (Tabela 2).

O modelo final da análise multivariada incluiu quatro variáveis como fatores associados independentes para a tuberculose: alcoolismo, presença de comorbidades, cavitação pulmonar e padrão radiológico sugestivo de tuberculose (Tabela 3). Porém, a presença de DPOC e de sintomas, como dispneia e febre, não foram fatores de risco para tuberculose após a análise multivariada. Os valores do coeficiente de colinearidade foram os seguintes: alcoolismo = 1,210070; comorbidades = 1,206232; cavitação pulmonar = 1,147316; e padrão radiológico sugestivo de tuberculose = 1,135740. Portanto, não houve colinearidade entre as variáveis que se apresentaram como fatores associados à tuberculose.

Dos 95 pacientes que iniciaram o tratamento para tuberculose com o esquema rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, 12 (12,6%) mudaram o tratamento para um esquema padronizado (por resistência secundária por abandono, em 11; e por resistência primária, em 1). Desses, 11 (91,6%) pacientes foram classificados como portadores de TBMR por meio do resultado do teste de sensibilidade, e, em 1 (8,4%), o tratamento foi modificado para um esquema padronizado de resistência, pois esse paciente relatava contato com familiar portador de TBMR (resistência primária), além de apresentar piora clínica, apesar de o teste de sensibilidade não ter demonstrado resistência à rifampicina. Quanto ao desfecho desses 12 pacientes, 8 (66,7%) evoluíram para a cura, 2 (16,7%) ainda estavam em tratamento ao término do estudo, e 2 (16,7%) abandonaram o tratamento.

A Tabela 4 apresenta os fatores associados à TBMR. Houve associação significativa com tratamento anterior para tuberculose e cavitação pulmonar. Não foi realizada a análise multivariada devido ao número limitado de pacientes com TBMR.

DISCUSSÃO

No presente estudo, determinantes comportamentais, principalmente o alcoolismo, alterações radiológicas sugestivas, além de outros fatores de risco potenciais foram importantes para o desenvolvimento da tuberculose. Também foi demonstrado que a cavitação pulmonar e o tratamento anterior para tuberculose estavam relacionados à pacientes com TBMR. Cada vez mais se torna necessário priorizar investimentos em políticas públicas que abordem fatores comportamentais

Tabela 1. Análise descritiva das características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e radiológicas dos pacientes do estudo (N = 251).

Características	n	%
Idade, anos		
18-40	41	16,3
≥41	210	83,7
Gênero		
Masculino	176	70,1
Feminino	75	29,9
Cor		
Branca	45	22,3
Não branca	157	77,7
Renda		
≥ R\$ 1.875,00	48	21,6
< R\$ 1.875,00	174	78,4
Escolaridade		
Ensino fundamental completo	76	31,0
Ensino fundamental incompleto	169	67,0
Alcoolismo		
Sim	59	24,1
Não	185	75,8
Tabagismo		
Fuma/já fumou	161	74,2
Nunca fumou	56	25,8
Estado civil		
Solteiro/separado/viúvo	112	50,9
Casado/união estável	116	49,1
Morador de rua	238	94,8
Não	13	5,2
Sim		
Tratamento prescrito para tuberculose		
Sim	95	38,6
Não	151	61,4
Mudança de tratamento por resistência		
Sim	12	12,6
Não	83	87,4
Tratamento prévio para tuberculose		
Sim	88	39,1
Não	137	60,9
Presença de comorbidades		
Sim	183	74,1
Não	64	25,9
Diabetes mellitus tipo 2		
Sim	25	10,0
Não	223	90,0
HIV/AIDS		
Sim	11	4,4
Não	240	95,6
Cavitação pulmonar		
Sim	43	28,3
Não	109	71,7
Padrão radiográfico		
Sugestivo/compatível	89	54,9
Atípico	73	45,1
Febre		
Sim	95	40,2
Não	141	59,7
Tosse		
Sim	220	88,7
Não	28	11,3
Hemoptise		
Sim	69	29,6
Não	164	70,4
Dispneia		
Sim	160	65,6
Não	84	34,4
Expectoração		
Sim	187	76,3
Não	58	23,7

Tabela 2. Fatores de risco para tuberculose na comparação de pacientes com diagnóstico confirmado de tuberculose e de pacientes com suspeita mas sem diagnóstico confirmado de tuberculose.

Fatores	Tuberculose ^{a,b}		OR (IC95%)	p
	Confirmada (n = 95)	Suspeita (n = 156)		
Idade, anos				
18-40	14 (14,8)	24 (15,9)	0,91 (0,44-1,87)	0,806
≥41	81 (85,2)	127 (84,1)		
Gênero				
Masculino	24 (25,3)	50 (33,1)	0,68 (0,38-1,21)	0,191
Feminino	71 (74,7)	101 (66,9)		
Cor				
Branca	16 (22,2)	27 (21,3)	1,05 (0,52-2,13)	0,874
Não branca	56 (77,8)	100 (78,7)		
Renda				
≥ R\$ 1.875,00	64 (78,1)	106 (78,5)	0,97 (0,50-1,89)	0,935
< R\$ 1.875,00	18 (21,9)	29 (21,5)		
Escolaridade				
Ensino fundamental completo	64 (69,6)	103 (69,1)	1,02 (0,58-1,79)	0,942
Ensino fundamental incompleto	28 (30,4)	46 (30,9)		
Alcoolismo				
Sim	60 (64,5)	121 (82,3)	2,55 (1,40-4,66)	0,001
Não	33 (35,5)	26 (17,7)		
Tabagismo				
Fuma/já fumou	32 (35,6)	45 (35,1)	0,93 (0,50-1,73)	0,833
Nunca fumou	58 (64,4)	81 (64,3)		
Estado civil				
Solteiro/separado/viúvo	45 (51,7)	70 (51,1)	1,02(0,59-1,75)	0,926
Casado/união estável	42 (48,3)	67 (48,9)		
Morador de rua				
Não	87 (91,6)	146 (96,7)	0,37 (0,11-1,17)	0,081
Sim	8 (8,4)	5 (3,3)		
Dispneia				
Não	41 (45,1)	43 (28,7)	2,04 (1,18-3,51)	0,009
Sim	50 (54,9)	107 (71,3)		
Febre				
Sim	44 (50,0)	94 (64,8)	0,54 (0,31-0,93)	0,025
Não	44 (50,0)	51 (35,2)		
Tosse				
Sim	13 (14,0)	15 (9,9)	1,47 (0,66-3,25)	0,335
Não	80 (86,0)	136 (90,1)		
Hemoptise				
Sim	59 (72,0)	102 (68,9)	1,15 (0,63-2,09)	0,630
Não	23 (28,0)	46 (31,1)		
Tratamento prévio para tuberculose				
Sim	58 (61,7)	78 (60,9)	1,03 (0,59-1,78)	0,908
Não	36 (38,3)	50 (39,1)		
Presença de comorbidades				
Sim	32 (33,7)	31 (21,0)	0,52 (0,29-0,93)	0,027
Não	63 (66,3)	117 (79,0)		
Diabetes mellitus tipo 2				
Sim	87 (91,6)	131 (88,5)	0,70 (0,29-1,71)	0,442
Não	8 (8,4)	17 (11,5)		
HIV/AIDS				
Não	94 (99,0)	141 (93,4)	0,15(0,01-1,19)	0,054
Sim	1 (1,0)	10 (6,6)		
DPOC				
Não	90 (94,7)	118 (79,7)	0,22 (0,08-0,60)	0,001
Sim	5 (5,3)	30 (20,3)		
Cavitação pulmonar				
Sim	30 (49,2)	76 (86,4)	6,54 (2,97-14,40)	< 0,001
Não	31 (50,8)	12 (13,6)		
Padrão radiográfico				
Sugestivo/compatível	9 (13,4)	62 (67,4)	13,31 (5,82-30,43)	< 0,001
Atípico	58 (86,6)	30 (32,6)		

^aValores expressos em n (%). ^bDados incompletos em alguns casos.

Tabela 3. Fatores associados à tuberculose utilizando análise multivariada.

Fatores	OR	p	IC95%
Alcoolismo	3,70	0,012	1,33-10,98
Presença de comorbidades	0,24	0,004	0,09-0,64
Cavitação pulmonar	2,88	0,032	1,09-7,62
Padrão radiológico	7,43	< 0,001	2,82-19,58

Tabela 4. Fatores associados à tuberculose multirresistente utilizando análise univariada.

Fatores	Grupos ^{a,b}		OR	p
	TBS (n = 84)	TBMR (n = 11)		
Cor				
Branca	15 (24,2)	1 (10,0)	2,87 (0,33-24,56)	0,439
Não branca	47 (75,8)	9 (90,0)		
Renda				
≥ R\$ 1.875,00	54 (76,1)	10 (90,9)	0,31 (0,03-2,66)	0,441
< R\$ 1.875,00	17 (23,9)	1 (9,1)		
Escolaridade				
Ensino fundamental completo	57 (71,2)	7 (58,3)	1,77 (0,50-6,15)	0,501
Ensino fundamental incompleto	23 (28,7)	5 (41,7)		
Alcoolismo				
Sim	51 (63,0)	9 (75,0)	0,56 (0,14-2,25)	0,528
Não	30 (37,0)	3 (25,0)		
Tabagismo				
Fuma/já fumou	58 (73,4)	8 (72,7)	1,03 (0,25-4,27)	1,000
Nunca fumou	21 (26,6)	3 (27,2)		
Morador de rua				
Não	75(90,4)	12(13,8)	Indefinido	0,590
Sim	8(9,6)	0 (0,0)		
Tratamento prévio para tuberculose				
Sim	55 (67,1)	3 (25,0)	6,11 (1,52-24,42)	0,008
Não	27 (32,9)	9 (75,0)		
Presença de comorbidades				
Sim	28 (33,7)	4 (33,3)	1,01 (0,28-3,67)	1,000
Não	55 (66,3)	8 (66,7)		
Diabetes mellitus tipo 2				
Sim	76 (91,6)	11 (91,7)	0,98 (0,11-8,80)	1,000
Não	7 (8,4)	1 (8,3)		
HIV/AIDS				
Sim	82 (98,9)	12 (100)	Indefinido	1,000
Não	1 (1,2)	0		
Cavitação pulmonar				
Sim	29 (55,8)	1 (11,1)	10,08 (1,17-86,57)	0,026
Não	23 (44,2)	8 (88,9)		
Padrão radiográfico				
Sugestivo/compatível	9 (15,8)	0 (0,0)	Indefinido	0,335
Atípico	48 (84,2)	10 (100,0)		

TBS: tuberculose sensível; e tbmr: tuberculose multirresistente. ^aValores expressos em n (%). ^bDados incompletos em alguns casos.

e clínicos, promovendo articulações intersetoriais no sistema de saúde, além do tratamento supervisionado e do incentivo à participação da sociedade no controle da tuberculose.

A maioria dos participantes foi do sexo masculino, e média de idade foi de 55,4 anos, superior àquela encontrada em outros estudos no mesmo estado.^(15,16) Isso provavelmente se deve ao perfil da população atendida no HJK. Quanto aos fatores sociodemográficos, não se observaram associações de idade, sexo, cor,

renda e escolaridade com tuberculose e TBMR no presente estudo.

Quanto aos fatores comportamentais, o alcoolismo, quando avaliado separadamente, apresentou associação com a tuberculose, bem como foi um fator de risco (OR = 3,70; IC 95%: 1,33-10,98), porém, sem associação com TBMR, diferentemente do encontrado em outros estudos.^(17,18) A associação entre o consumo de álcool e a tuberculose é longamente conhecida in vivo e in vitro. O uso do álcool altera significativamente a

resposta imune, aumentando a suscetibilidade à tuberculose.⁽⁵⁾ Além disso, o abuso de álcool influencia não apenas a incidência da tuberculose, mas também sua evolução clínica e desfechos, com maiores taxas de abandono e recidiva devido às condições de vida precárias e ao aumento do risco de hepatotoxicidade.⁽⁵⁾ Essa associação reforça a necessidade dos objetivos propostos pela OMS descritos no Pilar 1 (prevenção e cuidado integrado centrados no paciente) do Plano Nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública e também construído pelo Ministério da Saúde.^(1,3)

Não foi demonstrada a associação com o tabagismo, apesar de alguns autores, por meio de análises observacionais, mostrarem uma associação desfavorável entre o hábito de fumar e a epidemia global de tuberculose, além de aspectos psicossociais do tabagismo que são relacionados a menores taxas de adesão ao tratamento.⁽⁵⁾

Apesar das baixas condições socioeconômicas observadas, ser morador de rua não foi associado à tuberculose; porém, essa associação tem sido descrita por outros autores.⁽⁶⁾ Isso provavelmente pode ser explicado porque havia um pequeno número de moradores de rua entre os pacientes selecionados no presente estudo.

A sintomatologia clássica da tuberculose pulmonar caracteriza-se por tosse, escarro (por vezes sanguinolento), dor torácica, fraqueza, perda de peso, febre e sudorese noturna.⁽¹⁹⁾ Desses, apenas febre e dispneia apresentaram associações com a tuberculose. Para os outros três sinais (expectoração, tosse e hemoptise) não houve associação com a tuberculose, provavelmente por esses serem também relacionados a outras doenças encontradas nos pacientes atendidos no HJK que, além de ser referência terciária para tuberculose, é um hospital geral de abrangência regional. Esses dados constituem, portanto, não só um alerta, mas são sinais de confusão diagnóstica e de dificuldades na diferenciação com outras doenças importantes.

A presença de comorbidades (alcoolismo, DM, silicose pulmonar, doença renal crônica, HIV/AIDS, entre outras) está associada à tuberculose. Inclusive, alguns estudos^(5,20) mostram que a tuberculose é aproximadamente três vezes mais prevalente em pacientes com DM. No entanto, essas comorbidades não foram fatores de risco para a tuberculose, com exceção do alcoolismo, quando analisado separadamente. Isso pode estar relacionado à alta prevalência de comorbidades entre os pacientes do estudo, agindo como fator de proteção. O HJK atende pacientes de alta complexidade, o que mostra a necessidade de seguimento desses com uma equipe multidisciplinar, pois essas comorbidades podem aumentar os custos, alterar o curso da doença e modificar seu desfecho.⁽¹⁾

A estimativa da OMS em 2016 descreveu que 10% dos 10,4 milhões de casos de tuberculose viviam com HIV.⁽²⁾ No presente estudo, somente 1 paciente

apresentou essa coinfeção, possivelmente devido ao encaminhamento dos coinfectados para o Hospital de Referência em Infectologia do Estado de Minas Gerais, localizado na mesma cidade.

Os resultados atípico e compatível na radiografia de tórax apresentaram uma forte associação no modelo final, com a maior OR encontrada (OR = 7,43; IC 95%: 2,82-19,58), além da presença de cavidades pulmonares (OR = 2,88; IC 95%: 1,09-7,62), mostrando que o exame, que é ainda o mais utilizado, é um importante instrumento na investigação diagnóstica e permite a diferenciação de imagens sugestivas de tuberculose,^(15,19) reforçando a relevância dos dados radiológicos.

Nos últimos anos, o Ministério da Saúde do Brasil tem usado as metas propostas pela OMS no controle da tuberculose: diagnosticar pelo menos 70% dos casos esperados; tratar 100% dos casos diagnosticados; curar pelo menos 85% dos casos; e manter o abandono do tratamento em níveis aceitáveis (abaixo de 5%). Entre os pacientes que iniciaram o tratamento para tuberculose no presente estudo, a taxa de cura foi de 74,7%, aquém da preconizada pela OMS e próxima aos valores relatados no estado de Minas Gerais em 2013 (67,2%)⁽¹⁵⁾ e em 2014 (76,2%).⁽¹⁶⁾ Além disso, a taxa de abandono foi de 11,6%, próxima à relatada no Brasil em 2013 e 2014 (9,0% e 11,5%, respectivamente), ou seja, duas vezes acima da meta preconizada pela OMS (< 5,0%).⁽¹⁾

Nos últimos anos, houve uma redução da mortalidade por tuberculose no Brasil.⁽³⁾ Apesar de não ter sido objeto do presente estudo, os desfechos foram analisados devido à importância desses dados. Houve 3 óbitos por tuberculose em nossa casuística, o que demonstra a necessidade de manter os esforços dos serviços de saúde na qualidade do cuidado à pessoa com a doença. As taxas de cura e de abandono de pacientes com TBMR foram similares às relatadas pelo Ministério da Saúde em 2017 (66,5% e 16,7%, respectivamente).⁽³⁾

Na análise univariada foi observada a associação entre a cavitação pulmonar e a ocorrência de TBMR, uma vez que a resistência primária e adquirida são fenômenos dependentes da carga bacilar e da multiplicação ativa, que são maiores na presença de doença cavitária.^(17,18) Além disso, houve a associação da TBMR com o tratamento anterior para tuberculose, como relatado em vários estudos,^(18,21) o que é preocupante, pois foram registrados 13.347 casos de retratamento no país nos anos correspondentes ao estudo, equivalentes a 16,1% do total de casos notificados no período.⁽¹⁾ Esses dados reforçam a importância da atenção especial ao grupo de pacientes que já trataram anteriormente a doença, pois esses possuem maior chance de *M. tuberculosis* ser resistente.

Uma das principais limitações foi que o pequeno número de casos de TBMR incluídos no estudo, o que não possibilitou a realização da análise multivariada dos fatores de exposição para resistência por não

haver poder estatístico. Outra limitação foi o fato de que o estudo foi realizado em apenas um hospital de referência terciária.

Em conclusão, o alcoolismo, a radiografia de tórax com padrão sugestivo de tuberculose, a presença de comorbidades e a presença de cavitações pulmonares foram fatores associados à tuberculose. A TBMR foi associada a tratamento anterior para tuberculose e presença de cavitações. Apesar dos importantes progressos na luta contra a tuberculose, é necessário um conjunto de ações articuladas que incluam medidas de proteção social e suporte aos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Profa. Cristiane Menezes de Pádua do Departamento de Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da UFMG, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Medicina Tropical e Infectologia da Faculdade de Medicina da UFMG, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, à Pró-Reitoria de Pesquisa da UFMG, à Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose, e ao Hospital Júlia Kubitschek da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Implantação do plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. Boletim Epidemiológico. 2018;49(11). [Adobe Acrobat document, 18p.].
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2018 Dec 1]. Global tuberculosis report 2018. [Adobe Acrobat document, 265p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil. Boletim Epidemiológico. 2017;48(8). [Adobe Acrobat document, 11p.].
4. Hermosilla S, You P, Aifah A, Abildayev T, Akilzhanova A, Kozhamkulov U, et al. Identifying risk factors associated with smear positivity of pulmonary tuberculosis in Kazakhstan. PLoS One. 2017;12(3):e0172942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172942>
5. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. J Bras Pneumol. 2018;44(2):145-152. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000443>
6. Valenzuela-Jiménez H, Manrique-Hernández EF, Idrovo AJ. Association of tuberculosis with multimorbidity and social networks. J Bras Pneumol. 2017;4(1):51-53. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000075>
7. Muñoz-Torrico M, Caminero Luna J, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, et al. Comparison of bacteriological conversion and treatment outcomes among MDR-TB patients with and without diabetes in Mexico: Preliminary data. Rev Port Pneumol (2006). 2017;23(1):27-30. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2016.11.009>
8. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. The risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2007;167(4):335-42. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.4.335>
9. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2007;4(1):e20. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040020>
10. Molina PE, Happel KI, Zhang P, Kolls JK, Nelson S. Focus on: Alcohol and the immune system. Alcohol Res Health. 2010;33(1-2):97-108.
11. Kritski A, Andrade KB, Galliez RM, Maciel ELM, Cordeiro-Santos M, Miranda SS, et al. Tuberculosis: renewed challenge in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2018;51(1):2-6. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0349-2017>
12. Masur J, Monteiro MG. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. Braz J Med Biol Res. 1983;16(3):215-8.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da tuberculose. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
14. O'Brien RM. A Caution Regarding Rules of Thumb for Variance Inflation Factors. Qual Quant. 2007;41:673-690. <https://doi.org/10.1007/s11135-006-9018-6>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias Brasileiras frente à tuberculose. Boletim Epidemiológico. 2015;46(9). [Adobe Acrobat document, 18p.].
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. Boletim Epidemiológico. 2016;47(13). [Adobe Acrobat document, 15p.].
17. Skrahina A, Hurevich H, Zalatskaya A, Sahalchik E, Astrauko A, Hoffner S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. Bull World Heal Org. 2013;91(1):36-45. <https://doi.org/10.2471/BLT.12.104588>
18. Barroso EC, Mota RM, Santos RO, Barroso JB, Rodrigues JL. Risk factors for acquired multidrug-resistant tuberculosis. J Pneumol. 2009;29(2):89-97. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862003000200008>
19. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde: Xpert MTB/RIF no diagnóstico da tuberculose pulmonar. 2011;16(4). [Adobe Acrobat document, 18p.].
20. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Med. 2008;5(7):e152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050152>
21. Feliciano CS, Nascimento MM, Anselmo LM, Pocente RH, Bellisimo-Rodrigues F, Bollela VR. Role of a Genotype MTBDRplus line probe assay in early detection of multidrug-resistant tuberculosis at a Brazilian Reference Center. Braz J Med Biol Res. 2015;48(8):759-764. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20154458>



Efeitos da morte cerebral na microvasculatura pulmonar em um modelo experimental de doador de pulmão

Rafael Simas¹ , Fernando Luiz Zanoni¹ ,
Raphael dos Santos Coutinho e Silva¹ , Luiz Felipe Pinho Moreira¹

1. Laboratório Cirúrgico de Pesquisa Cardiovascular, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 03 outubro 2018.

Aprovado: 21 abril 2019.

Trabalho realizado no Laboratório Cirúrgico de Pesquisa Cardiovascular, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: A morte cerebral (MC) desencadeia alterações hemodinâmicas e inflamatórias importantes, comprometendo a viabilidade dos órgãos empregados em transplantes. Para compreender melhor as alterações microcirculatórias nos pulmões de doadores com MC, o presente estudo investigou a microcirculação pulmonar em um modelo de roedor com MC via microscopia intravital. **Métodos:** Ratos Wistar machos foram anestesiados e ventilados mecanicamente. Eles foram submetidos a trepanação e a MC induzida por meio do aumento da pressão intracraniana. Os ratos do grupo *Sham* (SH), utilizado como controle, foram submetidos apenas à trepanação. Em ambos os grupos, foram monitorados o O_2 expiratório e o CO_2 , e, após 3 horas, foi realizada a toracotomia e criada uma janela para observar a superfície pulmonar usando o sistema de microscopia intravital. As expressões pulmonares das moléculas de adesão intercelular (ICAM)-1 e da óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS) foram avaliadas por imuno-histoquímica, e as citocinas foram medidas em amostras pulmonares. **Resultados:** Três horas após os procedimentos cirúrgicos, a perfusão pulmonar foi de 73% no grupo SH. Por outro lado, os animais com MC apresentaram uma importante diminuição na perfusão do órgão para 28% ($p = 0,036$). O comprometimento microcirculatório pulmonar após a indução de MC foi associado a um aumento do número de leucócitos recrutados para o tecido pulmonar, além de uma redução na expressão de eNOS e um aumento na expressão de ICAM-1 nas células endoteliais do pulmão. Os ratos com MC apresentaram valores mais elevados de O_2 expiratório e valores mais baixos de CO_2 em comparação com os animais SH após 3 horas de monitorização. **Conclusões:** Os dados apresentados demonstraram que a MC desencadeia uma importante hipoperfusão e inflamação nos pulmões, comprometendo a microcirculação pulmonar do doador.

Descritores: Morte encefálica; Inflamação; Microscopia intravital; Microcirculação pulmonar.

INTRODUÇÃO

A prática de transplante pulmonar continua a ser restrita por apresentar uma sobrevida limitada a longo prazo e alta incidência de comprometimento dos doadores de pulmão. Vários estudos mostram que o dano microvascular parece ser uma causa importante de insuficiência precoce e de falha do enxerto pulmonar a longo prazo,^(1,2) assim como de outros órgãos sólidos,^(3,4) o que põe em evidência a relevância de se preservar a função da microcirculação como uma estratégia terapêutica para prevenir a remodelação fibrosa crônica.

Além da inflamação aloimune e da lesão de isquemia-reperusão, que são consideradas as causas de lesão microvascular nos órgãos sólidos utilizados para transplante,⁽¹⁻⁴⁾ alterações fisiopatológicas desencadeadas pela morte cerebral (MC) também podem afetar negativamente o sistema microcirculatório. Em um estudo anterior,⁽⁵⁾ a observação de microcirculação mesentérica de ratos in

situ e in vivo por microscopia intravital mostrou que a MC desencadeia hipoperfusão mesentérica persistente, inflamação local e disfunção orgânica. Para entender melhor as alterações microcirculatórias nos pulmões de doadores com MC, o presente estudo teve como objetivo investigar a microcirculação pulmonar em um modelo de roedor com MC via microscopia intravital.

MÉTODOS

Grupos experimentais e procedimentos cirúrgicos

Ratos Wistar machos (300 ± 30 g) foram utilizados para o estudo e divididos em dois grupos: grupo MC ($n = 10$), com ratos que tiveram MC induzida; grupo *sham* (SH) ($n = 10$), com ratos operados sem indução de MC. Cinco ratos de cada grupo foram utilizados para análise de microscopia intravital, e outros cinco por

Endereço para correspondência:

Luiz Felipe Pinho Moreira. Laboratório Cirúrgico de Pesquisa Cardiovascular, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44, Cerqueira César, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5075. E-mail: luiz.moreira@incor.usp.br

Apoio financeiro: Este trabalho contou com o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

grupo, para análise histológica do tecido pulmonar, evitando, dessa forma, qualquer viés relacionado ao estudo pulmonar invasivo. Todos os ratos receberam cuidados em conformidade com os princípios éticos adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A anestesia foi induzida em uma câmara com 5% de isoflurano, seguida por intubação e ventilação mecânica (Harvard Apparatus, Estados Unidos) com volume corrente de 10 mL/kg, frequência de 70 respirações/min e FiO_2 de 100%. O ventilador foi conectado a um analisador de gás (AD Instruments, Austrália), e a porcentagem de O_2 e CO_2 exalados foi medida em todos os animais durante o experimento.

Modelo de morte cerebral

Os procedimentos cirúrgicos para indução de MC foram executados como descrito previamente.⁽⁵⁾ A MC foi induzida por meio de um cateter Fogarty-4F colocado em cavidade intracraniana e inflado com 0,5 mL de solução salina; sendo a anestesia imediatamente interrompida. O aumento repentino da pressão intracraniana foi confirmado por episódio hipertensivo, dilatação máxima da pupila e ausência de reflexo, de acordo com protocolo previamente descrito.⁽⁵⁾ Ratos do grupo *sham*, submetidos apenas à trepanação, foram utilizados como grupo controle.

Antes da trepanação, a artéria carótida esquerda foi canulada, sendo então colocado um cateter no vaso para monitoramento contínuo da pressão arterial média e extração de amostras de sangue nos ratos de ambos os grupos. Como observado anteriormente em outros modelos experimentais, esse procedimento não provoca importante isquemia cerebral.⁽⁶⁾ A veia jugular foi canulada para infusão contínua de 0,9% de solução salina (2 mL/h) para minimizar a desidratação.

Estudo de microscopia intravital

Três horas após a indução de MC, foi realizada uma toracotomia direita em cinco animais por grupo e criada uma janela para exame microscópico in vivo do tecido pulmonar. A microcirculação pulmonar foi avaliada por meio de um sistema de microscopia intravital de epifluorescência (Carl Zeiss, Alemanha). Para avaliar a perfusão pulmonar, o isotiocianato de fluoresceína (FITC) conjugado com albumina foi administrado aos ratos pelo cateter colocado na veia jugular. O número de microvasos com um diâmetro inferior a 30 μm , com ou sem fluxo sanguíneo, foi determinado em uma área de 0,2 mm^2 – cálculo realizado por meio do software AxioVision LE. Após a injeção intravenosa com rodamina 6G, foi determinado o número de leucócitos aderidos ou migrados na mesma área do tecido pulmonar. Para obter melhor resolução, a ventilação foi realizada com pressão positiva expiratória final (PEEP) de 5 cm de H_2O no decorrer das análises de microscopia intravital. Durante a gravação de vídeo, os animais foram mantidos

em apneia ao final da inspiração máxima. Todas as imagens foram gravadas usando lente objetiva de 20 x.

Análises imuno-histoquímicas

Após a eutanásia, os pulmões dos outros cinco animais por grupo foram removidos, insuflados com solução OCT (Tissue Teck, Estados Unidos), imersos em hexano e congelados com nitrogênio líquido. Os níveis de expressão da molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 e do óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS) no endotélio de microvasos pulmonares foram determinados por imuno-histoquímica. Criossecções dos pulmões (8 μm) foram fixadas em acetona fria por 10 min. As lâminas foram lavadas com solução TRIS salina tamponada tween-20 (TBS-T), e os locais de ligação inespecíficos foram bloqueados usando TBS-T contendo 1% de albumina de soro bovina (BSA), enquanto a peroxidase endógena foi bloqueada usando a solução H_2O_2 2%. As seções foram incubadas por 1 hora a 37 °C com anticorpo antirrato ICAM-1 (Santa Cruz, Estados Unidos) ou com anticorpo anti eNOS (Abcam, Estados Unidos). Após a incubação, as lâminas de vidro foram lavadas com TBS-T e incubadas com anticorpos secundários (Millipore, Estados Unidos) do peroxidase de rábano silvestre (HRP). O substrato de HRP (3-amino-9-etilcarbazole; Vector Laboratories, Estados Unidos) foi usado para coloração e identificado nas paredes dos vasos após determinação do limiar. As frações da área de coloração foram quantificadas por meio de um analisador de imagem (NIS-elements; Nikon, Japão). A reação de fundo foi identificada nas seções do pulmão incubadas na ausência do anticorpo primário (controle negativo)

Concentrações de citocinas nos tecidos

Os níveis do fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-1 β , IL-6 e IL-10 foram quantificados no tecido pulmonar por meio do método de ELISA (R&D Systems, USAR&D Systems Inc). Um fragmento colhido dos pulmões congelados foi seccionado, imerso em solução salina e moído em um *mixer* de tecidos (Miltentyi Biotec, Estados Unidos). O líquido sobrenadante foi analisado por ELISA como recomendado pelo fabricante. Os resultados foram representados como ng/g ou pg/gtissue.

Análises estatísticas

O tamanho da amostra foi fundamentado em estudos semelhantes realizados anteriormente pelo grupo de estudo.^(5,7) Todos os dados são apresentados como média $\pm$ SEM (erro-padrão da média em inglês). Os resultados entre grupos foram comparados por um teste *Mann-Whitney* não paramétrico usando o software *Graph Pad Prism*, versão 6.1. Os valores *p* inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

RESULTADOS

Não houve óbitos, e o volume total de fluido administrado durante os experimentos foi semelhante entre os grupos. Como esperado, a MC induziu um episódio

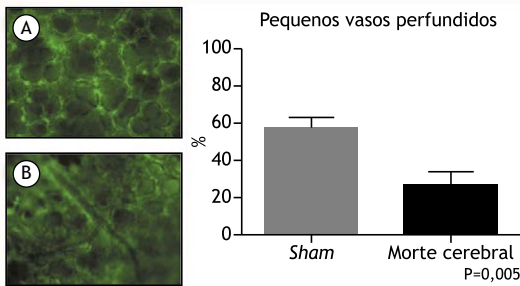


Figura 1. Porcentagem de pequenos vasos perfundidos em microcirculação pulmonar. Fotomicrografias in vivo obtidas por microscopia intravital em ratos dos grupos *sham* (A) e com morte cerebral (B). Os dados são apresentados como média $\pm$ média do erro-padrão; 5 ratos por grupo.

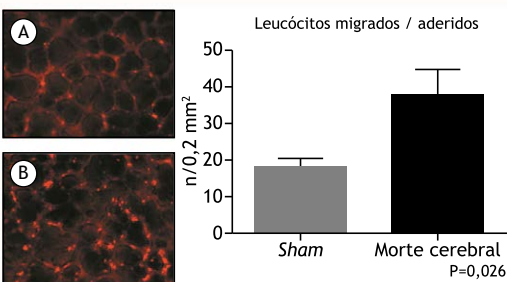


Figura 2. Número de leucócitos migrados e aderidos ao tecido pulmonar. Fotomicrografias fluorescentes in vivo obtidas por microscopia intravital em ratos dos grupos *sham* (A) e com morte cerebral (B). Os dados são apresentados como média $\pm$ média do erro-padrão; 5 ratos por grupo.

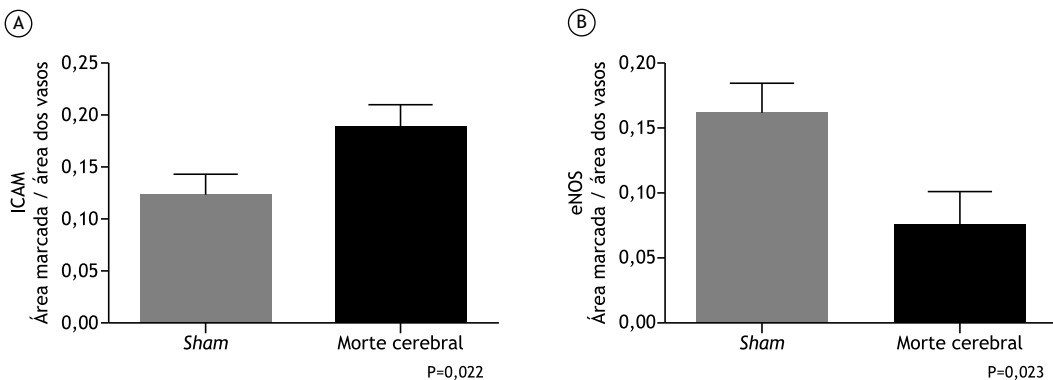


Figura 3. (A) Expressão da molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 em vasos dos pulmões; (B) Expressão intraluminal de óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS) no tecido pulmonar. Os dados são apresentados como média $\pm$ média do erro-padrão; 5 ratos por grupo.

Tabela 1. Níveis de citocinas no tecido pulmonar.

	Sham	Morte cerebral	Valor p
TNF- α	1,63 $\pm$ 0,35	18,22 $\pm$ 7,24	0,008
Interleucina 18	67,4 $\pm$ 20,4	74,6 $\pm$ 31,3	0,854
Interleucina 6	74,4 $\pm$ 15,1	92,5 $\pm$ 25,4	0,772
Interleucina 10	36,8 $\pm$ 16,6	28 $\pm$ 25,1	0,672

Os dados (pg/g no tecido) são apresentados como média $\pm$ média de erro-padrão; 5 ratos por grupo.

de crise hipertensiva repentina após o aumento da pressão intracraniana, seguido de hipotensão, enquanto, em ratos SH, a pressão arterial média não mudou ao longo do tempo. O episódio de crise hipertensiva é uma característica peculiar em MC e confirma que o modelo está bem estabelecido.

A perfusão pulmonar microvascular foi avaliada 3 horas após os procedimentos cirúrgicos por microscopia de epifluorescência. Como ilustrado na Figura 1, os ratos com MC apresentaram uma diminuição significativa na porcentagem de microvasos perfundidos em comparação com ratos SH em uma área de 0,2 μm^2 . A hipoperfusão pulmonar estava associada ao aumento do recrutamento de leucócitos para o tecido pulmonar, conforme ilustrado na Figura 2. Foi possível observar um maior número de leucócitos recrutados para os pulmões em ratos com MC em comparação com o grupo SH.

As células endoteliais dos microvasos pulmonares em ratos com MC apresentaram aumento na expressão do ICAM-1 em comparação com os do grupo SH. Em contraste, o grupo MC teve níveis mais baixos de expressão eNOS no endotélio (Figura 3A e B). A Tabela 1 mostra os valores dos níveis de citocinas teciduais no tecido pulmonar de ambos os grupos. Não foram observadas diferenças nas concentrações pulmonares de IL-1 β , IL-6 e IL-10 entre os grupos, mas a concentração de TNF- α aumentou significativamente no grupo MC em comparação com os animais do grupo SH.

Antes da indução de MC, a pressão parcial do oxigênio arterial e do dióxido de carbono era similar em ambos os grupos. Ao final do experimento, o PaO₂ no grupo

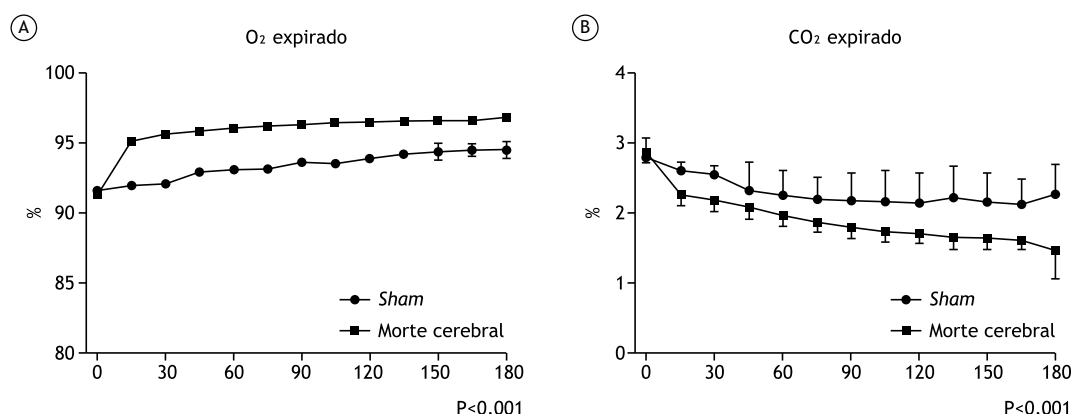


Figura 4. Análises de (A) O₂ expirado e (B) CO₂ expirado em ratos dos grupos *sham* e com morte cerebral ao longo de 3 horas de monitoramento. Os dados são apresentados como média ± média do erro-padrão da porcentagem do volume expiratório; 10 ratos por grupo.

MC ($204,5 \pm 35,07$ mmHg) foi menor do que no grupo SH ($303,4 \pm 26,47$ mmHg, $p = 0,039$). Não houve diferenças significativas nos valores do PaCO₂ entre os grupos (SH, $31,66 \pm 3,81$; MC, $37,68 \pm 2,64$ mmHg, $p = 0,235$). Os gases expiratórios foram medidos ao longo do experimento nos animais de ambos os grupos. Após 3 horas de monitoramento, os ratos com MC apresentaram valores mais altos de O₂ expiratório e valores mais baixos de CO₂ em comparação com os animais SH no mesmo momento (Figura 4A e B).

DISCUSSÃO

A elucidação dos eventos fisiopatológicos desencadeados pela MC pode levar a um melhor tratamento dos doadores de órgãos e, consequentemente, a um melhor resultado após o transplante. Vários estudos foram realizados para esclarecer esses eventos, seja em modelos clínicos, seja em modelos experimentais. Não obstante, a observação da microcirculação pulmonar *in vivo* ou *in situ* não foi realizada em doador de pulmão com MC antes deste estudo, no qual se demonstrou que a MC foi responsável por uma hipoperfusão pulmonar com aumento no recrutamento leucocitário para os pulmões. Essas alterações microcirculatórias foram associadas a alterações endoteliais, como aumento na expressão do ICAM-1 e diminuição da expressão do eNOS. Por fim, essas observações foram correlacionadas com alterações no percentual de O₂ e CO₂ exalados, indicando que a MC foi responsável por um comprometimento na função pulmonar do doador, apesar da ausência de comprometimento dos gases sanguíneos por causa do curto período de observação.

Em relação ao comportamento pulmonar na microscopia intravital, Ivanov e colegas descreveram que o alvéolo é um corpo esférico cercado por uma rede microvascular.⁽⁷⁾ Por outro lado, Sack et al.⁽²⁾ mostraram que a microcirculação pulmonar apresenta um número significativo de áreas sem fluxo com velocidades de células vermelhas extremamente reduzidas após o transplante pulmonar em suínos,

situação que provavelmente foi desencadeada pelas lesões resultantes do processo de isquemia-reperfusão. A observação do mesmo comportamento em relação à microcirculação pulmonar documentada no presente estudo após a indução de MC, indica outra causa para esse fenômeno e reforça a relevância da lesão microvascular no manejo do doador.

A correlação entre a MC e o comprometimento da microcirculação foi previamente verificada em órgãos abdominais. Foi demonstrado que a MC acarreta a diminuição da perfusão dos órgãos na microcirculação mesentérica, pancreática e hepática e que essas mudanças estão associadas a um aumento da inflamação local.^(5,8-10) Os eventos descritos apareceram logo depois da indução da MC e podem ser claramente observados 3 horas após o dano cerebral.^(5,8) Da mesma forma, o aumento do recrutamento leucocitário para os pulmões também foi observado no presente estudo após a indução de MC, associado a uma série de eventos que incluem o rolamento, adesão e transmigração leucocitária para o tecido perivascular.⁽¹¹⁾

A microvasculatura tem um papel importante a longo prazo na manutenção da vitalidade dos órgãos transplantados, e os mecanismos de danos microvasculares após o transplante estão relacionados principalmente à lesão das células endoteliais por estresse oxidativo e fatores associados à resposta imune.^(1-4,12) O estresse oxidativo é normalmente percebido em transplantes de órgãos sólidos e tem sido atribuído a vários fatores, incluindo lesões decorrentes de isquemia-reperfusão, disfunção do enxerto pós-transplante, drogas imunossupressoras e doença primária do órgão transplantado que tem a MC como sua causa mais importante.

Durante o aumento do estresse oxidativo, os aloanticorpos podem induzir à morte das células de endotélio por mecanismos dependentes de complemento, que estimulam a expressão de células endoteliais das moléculas de adesão. A apoptose das células endoteliais via supressão do eNOS também pode ser observada.⁽¹²⁾ A literatura atual mostra

que esses mecanismos também estão diretamente envolvidos no comprometimento microvascular pulmonar induzido pela MC, demonstrando claramente que os danos microvasculares iniciam antes do processo de transplante, adicionando um elemento de gravidade para as alterações subsequentes por causa de lesões por isquemia-reperfusão e alterações imunológicas.

A inflamação observada em ratos com MC foi caracterizada igualmente por um aumento na expressão ICAM-1 nos pulmões, demonstrando a interação entre os leucócitos e as células endoteliais.⁽⁴⁾ Em um estudo anterior, o aumento na expressão das moléculas de adesão foi associado a uma redução importante nos níveis de corticosterona no soro.⁽⁵⁾ Sabe-se que a MC interrompe o eixo hormonal, o que leva a uma redução na liberação de hormônios, incluindo glicocorticoides, como a corticosterona, que atuam controlando a inflamação e evitando a superexpressão de moléculas de adesão nas células endoteliais.⁽⁵⁾

Outros estudos demonstraram que a MC desencadeia um aumento no nível de soro das citocinas, expressão de moléculas de adesão e recrutamento de leucócitos para o tecido perivascular,^(10,13-17) sugerindo uma relação

entre essas características. Este estudo mostrou que os ratos com MC exibiram níveis aumentados de TNF- α em comparação aos animais SH no tecido pulmonar, apesar da ausência de diferenças entre as outras citocinas investigadas. Esse fato foi observado de maneira semelhante em um estudo anterior com o mesmo protocolo, o que sugere que alguns dos eventos inflamatórios percebidos são provocados por traumas associados à MC.⁽⁵⁾

A partir destes achados, pode-se concluir que a MC desencadeia uma hipoperfusão importante nos pulmões, comprometendo a microcirculação e a função pulmonar, uma vez que se observa o recrutamento de leucócitos associado à ativação endotelial. Durante as diferentes fases do processo de transplante pulmonar, incluindo o manejo de doadores de órgãos com MC, extensa lesão microvascular não corrigida leva à angiogênese patológica e, posteriormente, à fibrose. Portanto, a preservação de uma microvasculatura saudável, inibindo vias que levam a lesões microvasculares, é uma estratégia fundamental para melhorar tanto a disponibilidade de doadores pulmonares quanto a extensão da sobrevivência do enxerto.

REFERÊNCIAS

- Nicolls MR, Hsu JL, Jiang X. Microvascular injury after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21(3):279-84. <http://dx.doi.org/10.1097/MOT.0000000000000307>. PMID:26967995.
- Sack FU, Dollner R, Reidenbach B, Koch A, Gebhard MM, Hagl S. Intravital microscopy of pulmonary microcirculation after single lung transplantation in pigs. *Transplant Proc*. 2006;38(3):737-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.01.060>. PMID:1667459.
- Jiang X, Sung YK, Tian W, Qian J, Semenza GL, Nicolls MR. Graft microvascular disease in solid organ transplantation. *J Mol Med*. 2014;92(8):797-810. <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-014-1173-y>. PMID:24880953.
- Labarrere CA, Jaeger BR, Kassab GS. Cardiac allograft vasculopathy: microvascular arteriolar capillaries ("capiholes") and survival. *Front Biosci*. 2017;9(1):110-28. <http://dx.doi.org/10.2741/e790>. PMID:27814594.
- Simas R, Sannomiya P, Cruz JW, Correia CJ, Zanoni FL, Kase M, et al. Paradoxical effects of brain death and associated trauma on rat mesenteric microcirculation: an intravital microscopic study. *Clinics*. 2012;67(1):69-75. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012\(01\)11](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012(01)11). PMID:22249483.
- Ivanov KP. Circulation in the lungs and microcirculation in the alveoli. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;187(1):26-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2013.02.022>. PMID:23466953.
- Simas R, Ferreira SG, Menegat L, Zanoni FL, Correia CJ, Silva IA, et al. Mesenteric hypoperfusion and inflammation induced by brain death are not affected by inhibition of the autonomic storm in rats. *Clinics*. 2015;70(6):446-52. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2015\(06\)11](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2015(06)11). PMID:26106965.
- Cavalcante LP, Ferreira SG, Pereira DR, Moraes SR, Simas R, Sannomiya P, et al. Acute administration of oestradiol or progesterone in a spinal cord ischaemia-reperfusion model in rats. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(2):196-201. <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivx314>. PMID:29049608.
- Obermaier R, Dobschuetz E, Keck T, Hopp H-H, Drognitz O, Schareck W, et al. Brain death impairs pancreatic microcirculation. *Am J Transplant*. 2004;4(2):210-5. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1600-6143.2003.00317.x>. PMID:14974941.
- Yamagami K, Hutter J, Yamamoto Y, Schauer RJ, Enders G, Leiderer R, et al. Synergistic effects of brain death and liver steatosis on the hepatic microcirculation. *Transplantation*. 2005;80(4):500-5. <http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000167723.46580.78>. PMID:16123725.
- Leick M, Azcutia V, Newton G, Lusinskas FW. Leukocyte recruitment in inflammation: basic concepts and new mechanistic insights based on new models and microscopic imaging technologies. *Cell Tissue Res*. 2014;355(3):647-56. <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-014-1809-9>. PMID:24562377.
- Jiang X, Khan MA, Tian W, Beilke J, Natarajan R, Kosek J, et al. Adenovirus-mediated HIF-1 α gene transfer promotes repair of mouse airway allograft microvasculature and attenuates chronic rejection. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2336-49. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI46192>. PMID:21606594.
- Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(4):425-35. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01879.x>. PMID:19226294.
- Van der Hoeven JA, Molema G, Ter Horst GJ, Freund RL, Wiersma J, van Schilfgaarde R, et al. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in)stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney Int*. 2003;64(5):1874-82. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00272.x>. PMID:14531823.
- Van Der Hoeven JA, Ter Horst GJ, Molema G, de Vos P, Girbes AR, Postema F, et al. Effects of brain death and hemodynamic status on function and immunologic activation of the potential donor liver in the rat. *Ann Surg*. 2000;232(6):804-13. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-200012000-00009>. PMID:11088075.
- Skrabal CA, Thompson LO, Potapov EV, Southard RE, Joyce DL, Youker KA, et al. Organ-specific regulation of pro-inflammatory molecules in heart, lung, and kidney following brain death. *J Surg Res*. 2005;123(1):118-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2004.07.245>. PMID:15652959.
- Rostron AJ, Avlonitis VS, Cork DMW, Grenade DS, Kirby JA, Dark JH. Hemodynamic resuscitation with arginine vasopressin reduces lung injury after brain death in the transplant donor. *Transplantation*. 2008;85(4):597-606. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31816398dd>. PMID:18347540.



O papel da aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica na linfonodomegalia intratorácica isolada em pacientes não neoplásicos: um dilema comum na prática clínica

Lília Maia Santos^{1,2} , Viviane Rossi Figueiredo³ , Sergio Eduardo Demarzo³ , Addy Lidvina Mejia Palomino³ , Márcia Jacomelli³

1. Programa Complementar em Endoscopia Respiratória, Serviço de Endoscopia Respiratória, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Unidade de Pneumologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.
3. Serviço de Endoscopia Respiratória, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 18 junho 2018.

Aprovado: 20 abril 2019.

Trabalho realizado no Serviço de Endoscopia Respiratória, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar o rendimento diagnóstico da *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica) em pacientes não neoplásicos com linfonodomegalia intratorácica (LI) isolada. **Métodos:** Estudo retrospectivo com pacientes com LI isolada encaminhados para EBUS-TBNA. Foram calculados a sensibilidade, especificidade, precisão, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) da EBUS-TBNA no diagnóstico de linfadenopatia granulomatosa, reacional e neoplásica. Em casos de granulomas inespecíficos, linfadenopatia reacional ou resultados inconclusivos, o diagnóstico definitivo foi estabelecido por meio de outros procedimentos diagnósticos ou ao longo de pelo menos 18 meses de acompanhamento. **Resultados:** Nos 58 pacientes incluídos, a EBUS-TBNA permitiu que se estabelecesse o diagnóstico de doença granulomatosa em 22 (38%), linfadenopatia reacional em 15 (26%), câncer em 8 (14%) e outras doenças em 3 (5%). Os resultados foram inconclusivos em 10 (17%), nos quais o diagnóstico foi feito por meio de outros procedimentos broncoscópicos, em 2 (20%), ou de procedimentos cirúrgicos, em 8 (80%). O diagnóstico final de linfadenopatia reacional foi feito em 12. Destes, 11 (92%) receberam confirmação diagnóstica durante o acompanhamento e 1 (8%), por meio de mediastinoscopia. Em outros 3, o diagnóstico final foi sarcoidose ou neoplasia. Para o diagnóstico de doença granulomatosa, câncer e linfadenopatia reacional, a EBUS-TBNA apresentou sensibilidade de 73%, 68% e 92%, respectivamente; especificidade de 100%, 100% e 93%, respectivamente; precisão de 86%, 93% e 93%, respectivamente; VPP de 100%, 100% e 80%, respectivamente; VPN de 78%, 92% e 98%, respectivamente. **Conclusões:** Em pacientes não neoplásicos, doenças granulomatosas e linfadenopatia reacional parecem ser causas comuns de LI isolada. A EBUS-TBNA apresenta resultados promissores como procedimento diagnóstico minimamente invasivo de primeira linha. Os resultados obtidos pela EBUS-TBNA podem ser otimizados pelos achados clínicos e radiológicos durante o acompanhamento ou pela comparação com os resultados de outros métodos broncoscópicos.

Descritores: Aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico; Linfadenopatia/ diagnóstico; Neoplasias.

INTRODUÇÃO

A linfonodomegalia intratorácica (LI) isolada pode ser causada por doenças malignas ou benignas, e muitas vezes é difícil estabelecer o diagnóstico definitivo minimamente invasivo.⁽¹⁾ Tuberculose, sarcoidose e outras doenças inflamatórias são as doenças benignas mais comuns e apresentam uma sobreposição clínica e diagnóstica considerável; como essas demandam regimes terapêuticos totalmente diferentes, isso cria um dilema para patologistas e clínicos.⁽¹⁻³⁾ Portanto, a confirmação histopatológica/ microbiológica é essencial para o diagnóstico diferencial.⁽²⁾

Os linfonodos podem aumentar em resposta a comorbidades pulmonares ou cardiovasculares subjacentes;

nesses casos, a linfonodomegalia é denominada linfadenopatia reacional.⁽⁴⁾ A linfadenopatia reacional está presente em quase 50% dos pacientes com DPOC e em 35-66% daqueles com insuficiência cardíaca crônica.⁽⁴⁾ Outras doenças crônicas, tais como bronquiectasias, hipertensão arterial pulmonar e doença do tecido conjuntivo, também se relacionam com a linfadenopatia reacional.⁽⁴⁾

A *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica) é um procedimento diagnóstico útil e minimamente invasivo que permite que se realize amostragem citológica sob visualização ultrassonográfica em tempo real, o que resulta

Endereço para correspondência:

Márcia Jacomelli. Serviço de Endoscopia Respiratória, Instituto do Coração, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco I, 8º andar, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2661-5612. E-mail: marcia.jacomelli@hc.fm.usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

em maior precisão e segurança durante a amostragem de linfonodos.^(1-3,5) Atualmente, a EBUS-TBNA tem um papel estabelecido na avaliação da LI, particularmente no diagnóstico e estadiamento de pacientes com câncer e no diagnóstico de doença granulomatosa, com precisão comparável à da mediastinoscopia.^(4,5) No entanto, sabe-se menos sobre o papel da EBUS-TBNA na LI inespecífica.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o rendimento diagnóstico da EBUS-TBNA em pacientes não neoplásicos com LI isolada.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo com pacientes com LI isolada submetidos a EBUS-TBNA e atendidos no Serviço de Endoscopia Respiratória da Disciplina de Pneumologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo (SP), entre agosto de 2011 e abril de 2017. Os dados foram extraídos do banco de dados da instituição. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas (Protocolo n. 1.630.604).

Foram incluídos no estudo os pacientes encaminhados para avaliação de LI isolada. A LI foi caracterizada pela presença de pelo menos um linfonodo mediastinal ou hilar > 1 cm de diâmetro no eixo curto com base na TC ou com valor padronizado de captação > 2,5 na *positron emission tomography* (PET, tomografia por emissão de pósitrons)/TC. Os critérios de exclusão foram os seguintes: presença de lesão endobrônquica durante a broncoscopia videoassistida convencional realizada imediatamente antes da EBUS-TBNA, história ou suspeita de câncer e perda de seguimento.

Para localizar linfonodos aumentados, a TC ou PET/TC de tórax foi avaliada antes do procedimento. O mapa linfonodal recomendado pela *International Association for the Study of Lung Cancer* (Associação Internacional de Estudo do Câncer de Pulmão) foi usado para padronizar a nomenclatura das cadeias linfonodais em todos os procedimentos e facilitar a comunicação.⁽⁶⁾

Todos os procedimentos foram realizados com anestesia tópica — lidocaína a 1% aplicada por meio da técnica “*spray-as-you-go*” — e sedação moderada com midazolam (5 mg), fentanil (100 µg) e infusão lenta de propofol (aproximadamente 200 mg). A EBUS-TBNA foi precedida por broncoscopia videoassistida convencional (BF-Q180; Olympus Medical Systems Corp., Tóquio, Japão) para acessar as vias aéreas e identificar lesões endobrônquicas passíveis de serem submetidas a biópsias. Todos os procedimentos de EBUS com sonda convexa foram realizados através de orifícios naturais (nariz ou boca) por um broncoscopista experiente treinado em broncoscopia convencional e intervencionista. Em todos os casos, foram usados um broncoscópio de EBUS (BF-UC180F; Olympus Medical Systems, Tóquio, Japão) e uma agulha descartável de calibre 22 compatível com o broncoscópio: NA-201SX-4022 (Olympus Medical Systems),

ECHO-HD-22-EBUS-O (Cook Medical, Winston-Salem, NC, EUA) ou GUS-45-18-022 (Medi-Globe, Achenmühle, Alemanha).

A TBNA foi realizada com uma agulha de calibre 22 e com pressão negativa, e a coleta de amostras seguiu protocolos de rotina padronizados. Os aspirados obtidos por meio da TBNA foram imediatamente montados em lâminas e fixados em etanol a 95% para citologia; o restante do aspirado foi fixado em formaldeído a 10% e embebido em parafina para a análise de blocos celulares. Quando havia suspeita de doença granulomatosa, a amostra obtida por meio de TBNA era também descarregada em um recipiente estéril com solução salina normal e enviada para cultura de fungos e micobactérias; realizava-se biópsia transbrônquica (BTB), fixando a amostra em formaldeído a 10% e embebendo-a em parafina para análise histológica; coletava-se o lavado broncoalveolar, que era então enviado para análise microbiológica e citológica. Quando havia suspeita de tuberculose, os espécimes obtidos eram submetidos a coloração de Ziehl-Neelsen e enviados para cultura de micobactérias em meio Löwenstein-Jensen. Não se realizou *rapid on-site evaluation* (ROSE, avaliação rápida no local).

Quando a EBUS-TBNA indicava granulomas inespecíficos, linfonodos reacionais ou resultados inconclusivos, o diagnóstico definitivo era feito por meio de outros procedimentos endoscópicos, de procedimentos cirúrgicos ou de acompanhamento clínico e radiológico durante pelo menos 18 meses. Os critérios diagnósticos foram os seguintes: presença de granulomas caseosos ou não caseosos consistentes com tuberculose, doença fúngica, sarcoidose ou outras doenças granulomatosas; cultura positiva para um microrganismo específico na amostra de linfonodo e presença de células neoplásicas no material aspirado.

A EBUS-TBNA era considerada diagnóstica se resultasse no diagnóstico específico de doença maligna ou inflamatória. Um linfonodo era considerado reacional se uma investigação minuciosa assim o demonstrasse ou se ele permanecesse estável na TC e na avaliação clínica durante pelo menos 18 meses de acompanhamento.

A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN) e a precisão diagnóstica para cada doença foram calculados com base no número de diagnósticos bem-sucedidos feitos pela EBUS-TBNA e no número de procedimentos de EBUS-TBNA. Foram considerados casos verdadeiros positivos aqueles em que a EBUS-TBNA estabeleceu o diagnóstico correto. Foram considerados casos falsos positivos aqueles em que o diagnóstico foi feito e depois alterado em virtude de outros procedimentos ou durante o período de acompanhamento. Casos verdadeiros negativos foram aqueles em que não foi diagnosticada doença por meio de EBUS-TBNA, outros procedimentos ou acompanhamento. Casos falsos negativos foram aqueles em que não foi possível estabelecer o diagnóstico por meio de EBUS-TBNA, sendo, portanto, necessários outros procedimentos ou acompanhamento. As variáveis foram descritas em forma de frequência absoluta e relativa.

Todas as análises foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics, versão 19.0 para Windows (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

RESULTADOS

Durante o período de estudo, um total de 196 pacientes foram submetidos a EBUS-TBNA para o diagnóstico de LI isolada. Destes, 138 foram excluídos: 132 em virtude de história ou suspeita de câncer, 3 em virtude de lesão endobrônquica detectada durante a broncoscopia convencional e 3 em virtude de perda de seguimento (Figura 1). Portanto, foram incluídos 58 pacientes, 33 (56,9%) dos quais eram do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 53 ± 15 anos. As comorbidades mais comuns foram infecção por HIV e/ou HCV e doença autoimune, seguidas de DPOC. Todos os exames de TC revelaram LI. Os achados tomográficos mais comuns foram nódulos pulmonares, massas pulmonares, derrame pleural e infiltrados pulmonares. Um total de 159 linfonodos foram avaliados por EBUS; destes, 79 (49,7%) foram amostrados por EBUS-TBNA. Dos linfonodos amostrados, a média do diâmetro no eixo curto foi de $17,8 \pm 6,6$ mm, e a maioria era subcarinal ou paratraqueal. A média de punções realizadas em cada linfonodo foi de $3,5 \pm 1,5$. Essas características encontram-se resumidas na Tabela 1.

A EBUS-TBNA diagnosticou doença granulomatosa em 22 pacientes (38%), linfonodos reacionais em 15 (26%), neoplasias em 8 (14%) e outras doenças em 3 (5%). Em 10 casos (17%), as amostras obtidas por meio de EBUS-TBNA não foram adequadas para a histopatologia. Das 10 amostras, 8 também foram encaminhadas para cultura e análise microbiológica, cujos resultados foram negativos e, portanto, inconclusivos (Figura 1). Nenhuma complicação importante foi registrada.

No tocante a doenças granulomatosas, a EBUS-TBNA identificou micobacteriose em 5 pacientes (22,7%), histoplasmose em 1 (4,5%), sarcoidose em 1 (4,5%) e silicose em 1 (4,5%; Figura 1). Tuberculose foi diagnosticada em 4 pacientes (granulomas caseosos identificados por análise de blocos celulares em 2 e resultado positivo para BAAR no esfregaço do material aspirado em 2). Todos os 4 responderam ao tratamento da tuberculose. *Mycobacterium kansasii* foi isolada em cultura do material aspirado em 1 paciente. Nos demais 14 pacientes com granulomas inespecíficos pela EBUS-TBNA (63,6%), o diagnóstico definitivo foi feito por meio da associação com outros métodos broncoscópicos, em 6 (42,9%), por meio de biópsia cirúrgica, em 3 (21,4%), e durante o acompanhamento, em 5 (35,7%; Tabela 2).

Dos 15 pacientes que receberam diagnóstico de linfadenopatia reacional, 12 (80%) tiveram seu diagnóstico confirmado posteriormente. Destes, 11 (92%) tiveram seu diagnóstico confirmado durante o período de acompanhamento e 1 (8%), por meio de mediastinoscopia. Os outros 3 pacientes (20%) receberam diagnóstico de sarcoidose (durante o período de acompanhamento), hemangioendotelioma epiteloide

Tabela 1. Características gerais dos pacientes, achados radiológicos e linfonodos amostrados por aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica (N = 58).^a

Característica	Resultado
Sexo	
Masculino	25 (43,1)
Feminino	33 (56,9)
Idade, anos	53 ± 15
Comorbidades	
HCV/HIV	3 (5,2)
Doença autoimune	3 (5,2)
DPOC	2 (3,4)
Tuberculose pleural	1 (1,7)
Cicatrizes de tuberculose pulmonar	1 (1,7)
Derrame pericárdico	1 (1,7)
Transplante de coração	1 (1,7)
Diabetes	1 (1,7)
Hipertensão arterial	1 (1,7)
Achados tomográficos	
Linfonodos	58 (100)
Nódulos pulmonares	12 (20,7)
Bilaterais	9 (15,5)
LSD	2 (3,4)
LSD + LSE	1 (1,7)
Tamanho, mm	14 ± 8
Massas	4 (6,9)
Mediastinais	2 (3,4)
Paratraqueais	1 (1,7)
Hilares	1 (1,7)
Tamanho, mm	64 ± 14
Micronódulos pulmonares	1 (1,7)
Derrame pleural	4 (6,9)
Infiltrados pulmonares	3 (5,2)
Enfisema	1 (1,7)
Atelectasia pulmonar	1 (1,7)
Opacidades em vidro fosco	1 (1,7)
Linfonodos amostrados	79 (49,7)
Localização	
Paratraqueal	27 (34,2)
Subcarinal	41 (51,9)
Hilar	2 (2,5)
Interlobar	9 (11,4)
Tamanho, mm	$17,8 \pm 6,6$
Número de punções	$3,5 \pm 1,5$

LSD: lobo superior direito; e LSE: lobo superior esquerdo. ^aValores expressos em forma de n (%) ou média $\pm$ dp.

(por meio de BTB) ou linfoma (por meio de análise do líquido cefalorraquidiano; Tabela 2). Comorbidades subjacentes estiveram presentes em 83% dos 12 pacientes com um diagnóstico definitivo de linfadenopatia reacional: doença infecciosa/inflamatória (tuberculose pleural em tratamento, pneumonia em organização ou miocardite), em 25%, e doenças crônicas (infecção por HIV, hepatite C, doença autoimune, DPOC, regurgitação mitral grave ou hipotireoidismo), em 58%.

Dos 8 resultados neoplásicos, a EBUS-TBNA estabeleceu o diagnóstico definitivo em 4: adenocarcinoma, em 2, e carcinoma pulmonar de células não pequenas, em 2. A histopatologia levantou a suspeita de linfoma não Hodgkin em 3 casos, todos os quais foram confirmados por biópsia cirúrgica dos linfonodos. O diagnóstico de carcinoma indiferenciado permaneceu o mesmo após

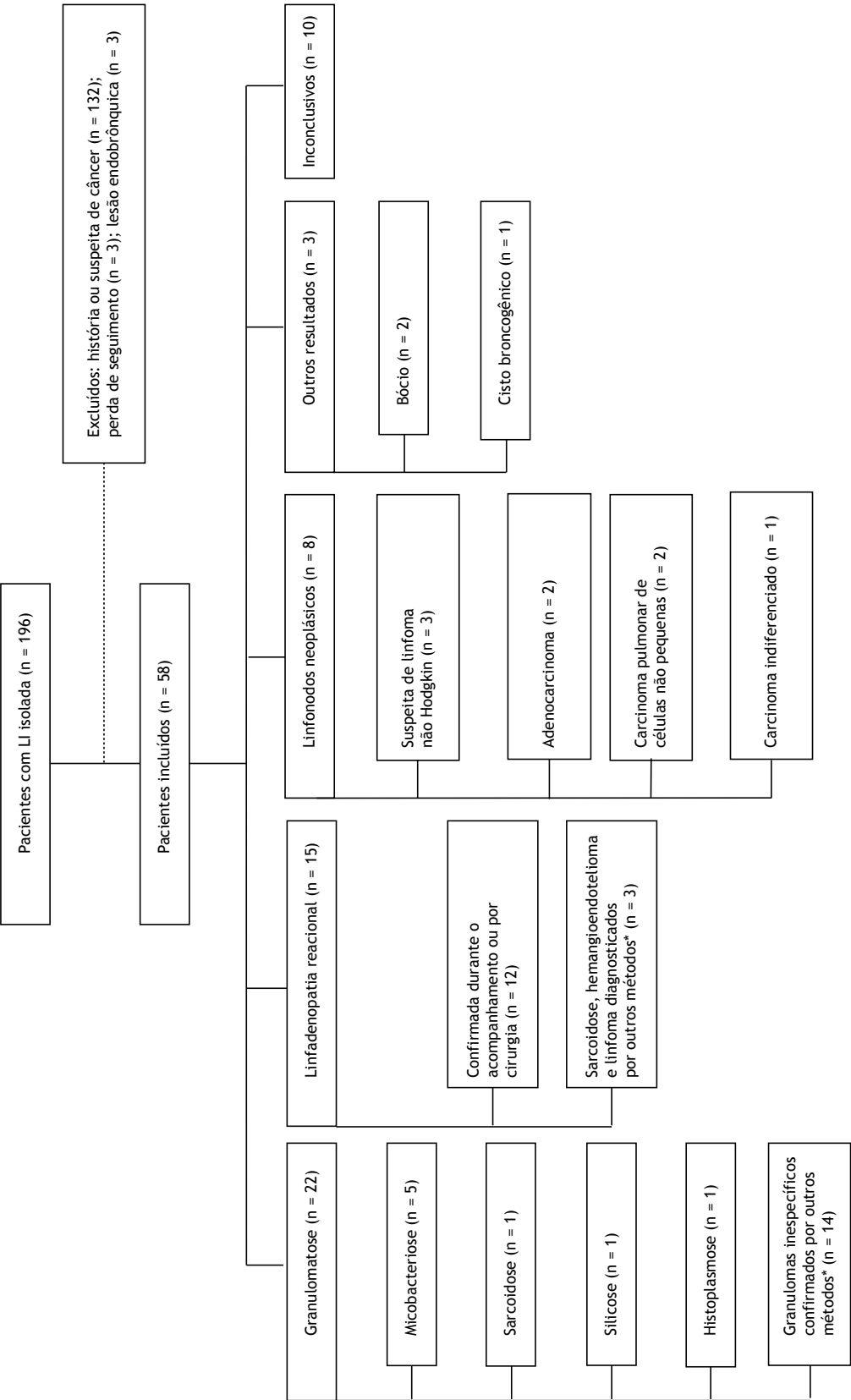


Figura 1. Fluxograma dos pacientes submetidos a aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica para o diagnóstico de linfonodomegalia intratorácica isolada. LI: linfonodomegalia intratorácica. *Outros métodos (broncoscopia, cirurgia ou análise do líquido cefalorraquidiano).

Tabela 2. Métodos diagnósticos além da aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica que estabeleceram o diagnóstico em casos de granulomas inespecíficos, linfonodos reacionais e resultados inconclusivos.

Método diagnóstico	Granulomas inespecíficos	Resultados inconclusivos	Linfonodos reacionais
LBA	Sarcoidose (n = 1) (mais achados clínicos e radiológicos)	Aspergilose (n = 1)	
Biópsia transbrônquica	Sarcoidose (n = 5) (linfocitose no lavado broncoalveolar e/ou CD4/CD8 elevada)	Sarcoidose (n = 1) (linfocitose no lavado broncoalveolar e/ou CD4/CD8 elevada)	Hemangioma epitelióide (n = 1)
Mediastinoscopia	<i>M. avium</i> (n = 1)	<i>M. tuberculosis</i> (n = 1) Sarcoidose (n = 1) Histoplasmose (n = 1) Mediastinite fibrosante (n = 1)	
Biópsia cirúrgica de linfonodos extratorácicos	<i>M. tuberculosis</i> (n = 1) Cútis laxa granulomatosa (n = 1)	Linfadenopatia reacional (n = 1) Sarcoidose (n = 2)	
Biópsia transtorácica		Linfoma (n = 1)	
Análise do líquido cefalorraquidiano			Linfoma (n = 1)
Acompanhamento	Sarcoidose (n = 5)		Sarcoidose (n = 1)

a biópsia cirúrgica de linfonodos em 1 paciente. Além disso, a EBUS-TBNA estabeleceu o diagnóstico de bócio mergulhante em 2 pacientes e de cisto broncogênico em 1.

Na citologia, a presença de hemácias (n = 9) e poucas células linfóides (n = 1) tornaram as amostras inadequadas para o diagnóstico, o que poderia explicar os resultados inconclusivos. Em 8 desses casos, as amostras foram também enviadas para análise microbiológica, mas os resultados foram negativos. O diagnóstico definitivo dos resultados inconclusivos da EBUS-TBNA foi estabelecido por meio de outros métodos broncoscópicos, em 2 casos (20%), e por meio de biópsia cirúrgica, em 8 casos (80%; Tabela 2).

A realização de LBA ou BTB com EBUS-TBNA ajudou a alcançar o diagnóstico definitivo de granuloma inespecífico, linfadenopatia reacional ou resultado “inconclusivo” por EBUS-TBNA em 33,3% dos casos.

A sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e precisão da EBUS-TBNA para o diagnóstico de granulomatose, neoplasia e linfadenopatia reacional estão especificados na Tabela 3. O rendimento diagnóstico global foi de 77,6%, e os possíveis resultados falsos foram de 5%.

DISCUSSÃO

Em nossa amostra, composta por pacientes sem história ou suspeita de câncer, a LI isolada revelou principalmente doenças benignas, o que está de acordo com a literatura.^(1,7) A EBUS-TBNA apresentou alta sensibilidade e eficácia relativa ao custo na investigação de primeira linha, tornando desnecessária a mediastinoscopia em 87% dos pacientes com LI.⁽⁴⁾ Nosso estudo mostrou que a EBUS-TBNA é uma ferramenta útil para o diagnóstico diferencial de LI isolada, uma etapa importante que fornece orientação a respeito da utilidade e aplicabilidade de diferentes opções terapêuticas.

As doenças granulomatosas — tuberculose, infecções fúngicas e sarcoidose — são as mais comuns causas benignas de LI e, da mesma forma, foram as doenças mais comumente diagnosticadas pela EBUS-TBNA em nosso estudo, correspondendo a 38% dos casos.^(1,7) As doenças granulomatosas têm várias características clínicas, radiológicas e patológicas em comum, o que às vezes torna sua diferenciação árdua, aumentando a importância do diagnóstico tecidual.⁽⁸⁾ A relação entre características morfológicas dos granulomas — não caseosos na sarcoidose e caseosos na tuberculose e em infecções fúngicas — e achados clínicos e radiológicos pode ajudar a diferenciar essas doenças. Esfregaço e cultura de material aspirado podem confirmar causas infecciosas e excluir a sarcoidose.⁽⁸⁻¹¹⁾

Foi relatado que a sensibilidade da EBUS-TBNA para o diagnóstico de doença granulomatosa varia de 64,0% a 80,9%, com precisão de 70,0-83,3% e VPN de 33,0-42,8%^(7,12); os maiores resultados foram apresentados em um estudo prospectivo realizado por Çağlayan et al.,⁽⁷⁾ no qual foram incluídos 72 pacientes com suspeita de doença granulomatosa. Em nosso estudo, encontramos valores de sensibilidade dentro da faixa relatada na literatura atual, excelente especificidade e VPP, além de alto VPN e precisão. Esses resultados foram alcançados não obstante a natureza retrospectiva de nosso estudo e de uma menor suspeita de doença granulomatosa do que a relatada no estudo supracitado.⁽⁷⁾

A sarcoidose é uma doença multissistêmica que afeta os pulmões e os linfonodos em quase todos os pacientes.^(13,14) Seu diagnóstico baseia-se em achados clínicos e radiológicos, na relação CD4/CD8 (> 3,5) no lavado broncoalveolar, na confirmação tecidual de granulomas não caseosos de células epitelióides e na exclusão de doenças infecciosas e malignas.⁽¹³⁻¹⁵⁾ O rendimento diagnóstico da broncoscopia flexível para a sarcoidose pulmonar é de cerca de 70%, e o da EBUS-TBNA pode chegar a 86%.⁽¹⁵⁾ Um ensaio clínico multicêntrico randomizado que incluiu 304

Tabela 3. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e precisão da aspiração transbrônquica com agulha guiada por ultrassonografia endobrônquica para o diagnóstico de doença granulomatosa, neoplasias e linfonodos reacionais.

Diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Precisão
Granulomatose	73,3	100	100	77,8	86,2
Neoplasias	66,7	100	100	92,0	93,1
Linfonodos reacionais	92,3	93,3	80,0	97,7	93,1

VPP: valor preditivo positivo; e VPN: valor preditivo negativo.

pacientes com sarcoidose mostrou que o rendimento diagnóstico global da BTB foi de 53%, com resultados melhores em pacientes no estágio II da doença (66%) do que naqueles no estágio I (38%).⁽¹³⁾ No entanto, o rendimento diagnóstico global da EBUS-TBNA foi maior (80%), com resultados melhores em pacientes no estágio I da doença (84%) do que naqueles no estágio II (77%).⁽¹³⁾ Uma revisão sistemática e meta-análise da eficácia e segurança da EBUS-TBNA na sarcoidose revelou um rendimento diagnóstico global de 79%.⁽¹⁴⁾ Segundo relatos, a sensibilidade da EBUS-TBNA para o diagnóstico de sarcoidose é de 64-84%.^(7,12) Esses resultados excelentes e o fato de que a combinação de EBUS-TBNA com BTB e biópsias endobrônquicas pode aumentar significativamente o rendimento diagnóstico sugerem que a EBUS-TBNA deveria ser rotineiramente empregada para o diagnóstico de sarcoidose sempre que disponível. Em nosso estudo, a EBUS-TBNA possibilitou o diagnóstico definitivo em apenas 1 paciente; os demais diagnósticos foram confirmados por meio de outros métodos broncoscópicos, tais como linfocitose no lavado broncoalveolar, relação CD4/CD8 elevada e/ou granuloma não caseoso na BTB; em outros casos, achados clínicos e radiológicos contundentes sugeriram o diagnóstico de sarcoidose, o qual foi confirmado durante o acompanhamento dos pacientes. Embora a EBUS-TBNA isoladamente não tenha sido capaz de estabelecer o diagnóstico diferencial em 14 casos de doença granulomatosa em nosso estudo, ela foi capaz de detectar granulomas em 11 casos com diagnóstico de sarcoidose, e seus resultados foram inconclusivos ou indicaram linfonodos reacionais em apenas 5 casos.

A LI é a forma mais comum da tuberculose extrapulmonar, correspondendo a 30-40% dos casos.⁽⁹⁾ Infelizmente, seu diagnóstico é desafiador porque não há características clínicas e radiológicas específicas e porque são comuns os resultados negativos de baciloscopia e cultura de escarro em virtude da ausência de envolvimento parenquimatoso.⁽⁹⁻¹¹⁾ Demonstrou-se que a EBUS-TBNA é uma ferramenta diagnóstica eficaz na tuberculose extrapulmonar, com alta sensibilidade e rendimento diagnóstico de 80-94%, pois pode alcançar linfonodos mediastinais e hilares comumente envolvidos para que as amostras possam ser enviadas para análise citológica e microbiológica.^(10,11,16-18) No entanto, a taxa de cultura positiva para tuberculose nesse tipo de amostra é, segundo se relata, de 14-62%, o que pode ser devido à escassez de BAAR nos linfonodos ou à falta de material celular adequado nas amostras obtidas a partir de tecido necrótico.^(9,16,18,19) Em nosso estudo, a EBUS-TBNA diagnosticou tuberculose em 4 casos, metade dos quais foi diagnosticada em esfregaços

de material aspirado em conjunto com granulomas necrosantes ou linfonodos reacionais. Infelizmente, em virtude do pequeno número de diagnósticos de tuberculose em nosso estudo, não podemos comparar nossos resultados com os de outros estudos.

A taxa de pacientes com diagnóstico de linfadenopatia reacional por EBUS-TBNA no presente estudo foi considerável (26%), sendo que linfonodos reacionais foram a segunda causa mais comum de LI isolada. O rendimento diagnóstico da EBUS-TBNA foi bom; 80% dos diagnósticos de linfadenopatia reacional foram confirmados, a maioria (92%) durante o período de acompanhamento. Apenas 1 caso foi confirmado por meio de mediastinoscopia. Apenas 2 pacientes com linfonodos reacionais não apresentaram comorbidades associadas. A sensibilidade e o VPN para esse diagnóstico por meio de EBUS-TBNA foram de 92,3% e 91,1%, respectivamente. Esses resultados nos permitem confiar na EBUS-TBNA quando ela indica linfonodos reacionais, especialmente em pacientes com outras doenças inflamatórias ou crônicas e na ausência de um alto grau de suspeita de doença maligna ou outro diagnóstico. Alguns estudos relataram uma incidência de LI de aproximadamente 35% em pacientes com HIV com base nos achados da TC, e isso pode ser um desafio para os clínicos em virtude da variedade de diagnósticos diferenciais.⁽²⁰⁾ Embora a EBUS-TBNA possa ajudar os pacientes a evitar procedimentos cirúrgicos em casos assim, poucos estudos avaliaram sua utilidade nesses pacientes. Segundo Han et al.,⁽²⁰⁾ a EBUS-TBNA pode prevenir a mediastinoscopia em 89% dos casos; dispensa anestesia geral e hospitalização na maioria dos centros e apresenta baixa taxa de grandes complicações e mortalidade. Em nosso estudo, houve apenas 2 pacientes com HIV: 1 recebeu diagnóstico de linfadenopatia reacional confirmado durante o período de acompanhamento e 1 recebeu diagnóstico de granuloma inespecífico que mostrou ser devido a *Mycobacterium avium*, por meio de mediastinoscopia.

Em nosso estudo, a EBUS-TBNA apresentou especificidade muito boa em doenças benignas; quase todos os casos foram confirmados sem necessidade de procedimentos mais invasivos. Além disso, pode-se melhorar a precisão da EBUS-TBNA por meio de outros procedimentos broncoscópicos, tais como LBA, BTB e biópsia endobrônquica, realizados durante o mesmo procedimento quando há infiltrados ou secreções pulmonares e especialmente quando há granulomas inespecíficos, linfonodos reacionais ou resultados inconclusivos. Em nosso estudo, a EBUS-TBNA permitiu que se estabelecesse o diagnóstico definitivo em um

terço de casos quando associado a outros procedimentos broncoscópicos.

O linfoma é uma causa comum de tumores mediastinais; entretanto, apenas 10% são linfomas mediastinais primários em adultos.⁽²¹⁾ Embora a sensibilidade da EBUS-TBNA para detectar linfomas seja relativamente mais baixa — porque muitas vezes são necessárias amostras grandes para alcançar a celularidade adequada e avaliar a arquitetura tecidual — a EBUS-TBNA tem, segundo relatos, sensibilidade de 76,0-90,9% e especificidade de 100% quando usada com a citometria de fluxo e a análise imuno-histoquímica.^(1,22) Em um estudo realizado por Nunez et al.,⁽²²⁾ 89% dos pacientes com linfadenopatia profunda foram diagnosticados por meio de biópsia por aspiração com agulha fina guiada por ultrassonografia endoscópica ou por EBUS. Os autores também observaram que pelo menos duas passagens adicionais podem fornecer um número adequado de células para a análise de citometria de fluxo, e a maioria dos pacientes submetidos a essa modalidade diagnóstica não precisou ser submetida a excisão cirúrgica de linfonodos.⁽²²⁾ Em nosso estudo, a EBUS-TBNA não foi capaz de estabelecer o diagnóstico definitivo de linfoma; ela levantou a suspeita de linfoma

em 2 casos, posteriormente confirmados por meio de biópsia cirúrgica dos linfonodos. Esse achado pode ser explicado pela baixa suspeita de linfoma no momento do procedimento e, consequentemente, pela ausência de análise de citometria de fluxo e imuno-histoquímica.⁽¹⁾

As limitações de nosso estudo são as típicas de qualquer estudo retrospectivo. Além disso, nossa população foi relativamente pequena, e alguns subgrupos (em particular, casos de doença maligna) ficaram sub-representados. Finalmente, a ROSE não estava disponível em nossa rotina. Entendemos que a ROSE é importante para levantar a suspeita de um diagnóstico específico e direcionar a análise do material coletado (cultura, citometria de fluxo ou outras).

Em suma, linfonodos inflamatórios e infecciosos foram os achados mais comuns em nossos pacientes não neoplásicos com LI isolada. A EBUS-TBNA apresentou boa sensibilidade e alto VPN e deve, portanto, ser considerada um procedimento diagnóstico minimamente invasivo de primeira linha nesses casos. A precisão pode ser otimizada usando adequadamente os achados clínicos e radiológicos para orientar a avaliação complementar, o acompanhamento e o uso de métodos broncoscópicos.

REFERÊNCIAS

- Yang H, Wang S, Teng J, Han B, Sun J. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing non-specific inflammatory intrathoracic lymphadenitis. *Clin Respir J*. 2018;12(2):691-698. <https://doi.org/10.1111/crj.12580>
- Wang L, Wu W, Teng J, Zhong R, Han B, Sun J. Sonographic Features of Endobronchial Ultrasound in Differentiation of Benign Lymph Nodes. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(12):2785-2793. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.07.019>
- Ayub II, Mohan A, Madan K, et al. Identification of specific EBUS sonographic characteristics for predicting benign mediastinal lymph nodes. *Clin Respir J*. 2018;12(2):681-690. <https://doi.org/10.1111/crj.12579>
- Evison M, Crosbie PA, Morris J, Martin J, Barber PV, Booton R. A study of patients with isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy undergoing EBUS-TBNA [published correction appears in *BMJ Open Respir Res*. 2014;1(1):e000040corr1]. *BMJ Open Respir Res*. 2014;1(1):e000040. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2014-000040>
- Korrungruang P, Boonsamsuk V. Diagnostic value of endobronchial ultrasound elastography for the differentiation of benign and malignant intrathoracic lymph nodes. *Respirology*. 2017;22(5):972-977. <https://doi.org/10.1111/resp.12979>
- Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):568-577. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e>
- Çağlayan B, Salepci B, Fidan A, Kiral N, Cömert SS, Yavuzer D, et al. Sensitivity of convex probe endobronchial sonographically guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of granulomatous mediastinal lymphadenitis. *J Ultrasound Med*. 2011;30(12):1683-1689. <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.12.1683>
- Dhooria S, Gupta N, Bal A, Sehgal IS, Aggarwal AN, Sethi S, et al. Role of Xpert MTB/RIF in differentiating tuberculosis from sarcoidosis in patients with mediastinal lymphadenopathy undergoing EBUS-TBNA: a study of 147 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;33(3):258-266.
- Kiral N, Çağlayan B, Salepci B, Torun Parmaksiz E, Fidan A, Cömert SS, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis. *Med Ultrason*. 2015;17(3):333-338. <https://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.173.nki>
- Ye W, Zhang R, Xu X, Liu Y, Ying K. Diagnostic Efficacy and Safety of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Intrathoracic Tuberculosis: A Meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2015;34(9):1645-1650. <https://doi.org/10.7863/ultra.15.14.06017>
- Navani N, Molyneux PL, Breen RA, Connell DW, Jepson A, Nankivell M, et al. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with tuberculous intrathoracic lymphadenopathy: a multicentre study. *Thorax*. 2011;66(10):889-893. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200063>
- Low SY, Koh MS, Ong TH, Phua GC, Anantham D. Use of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in the diagnosis of granulomatous mediastinal lymphadenopathy. *Ann Acad Med Singapore*. 2014;43(5):250-254.
- von Bartheld MB, Dekkers OM, Sziobowski A, Eberhardt R, Herth FJ, in 't Veen JC, et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(23):2457-2464. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5823>
- Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2012;106(6):883-892. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.02.014>
- Dziedzic DA, Peryt A, Orlowski T. The role of EBUS-TBNA and standard bronchoscopic modalities in the diagnosis of sarcoidosis. *Clin Respir J*. 2017;11(1):58-63. <https://doi.org/10.1111/crj.12304>
- Li W, Zhang T, Chen Y, Liu C, Peng W. Diagnostic Value of Convex Probe Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Mediastinal Tuberculous Lymphadenitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2015;21:2064-2072. <https://doi.org/10.12659/MSM.894526>
- Madan K, Mohan A, Ayub II, Jain D, Hadda V, Khilnani GC, et al. Initial experience with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) from a tuberculosis endemic population. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2014;21(3):208-214. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000080>
- Geake J, Hammerslag G, Nguyen P, Wallbridge P, Jenkin GA, Korman TM, et al. Utility of EBUS-TBNA for diagnosis of mediastinal tuberculous lymphadenitis: a multicentre Australian experience. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):439-448.
- Thangakunam B, Isaac BTJ, Christopher DJ. Endobronchial ultrasound experience in a high tuberculosis prevalence setting. *Indian J Tuberc*. 2017;64(3):196-200. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2016.11.035>
- Han AY, Tan AH, Koh MS. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Biomed Res Int*. 2015;2015:257932. <https://doi.org/10.1155/2015/257932>
- Senturk A, Babaoglu E, Kilic H, Hezer H, Dogan HT, Hasanoglu HC, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(10):4169-4173. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.10.4169>
- Nunez AL, Jhala NC, Carroll AJ, Mikhail FM, Reddy VV, Xian RR, et al. Endoscopic ultrasound and endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of deep-seated lymphadenopathy: Analysis of 1338 cases. *Cytojournal*. 2012;9:14. <https://doi.org/10.4103/1742-6413.95845>



Efeitos da vareniclina no tecido pulmonar em modelo animal

Hilal Ermis¹, Hakan Parlakpınar², Hulya Elbe³, Nigar Vardi⁴,
Alaaddin Polat⁵, Gazi Gulbas¹

1. Department of Pulmonary Medicine, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey.
2. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey.
3. Department of Embryology and Histology, Faculty of Medicine, Sıtkı Kocman University, Muğla, Turkey.
4. Department of Embryology and Histology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey.
5. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey.

Recebido: 16 janeiro 2019.

Aprovado: 09 junho 2019.

Estudo realizado no Department of Pulmonary Medicine, Faculty of Medicine, Turgut Ozal Medical Center, Inonu University, Malatya, Turkey.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos agudos e crônicos da vareniclina no tecido pulmonar em um estudo experimental. **Métodos:** Um total de 34 ratos foi alocado aleatoriamente em grupos de estudo (vareniclina) e controle. Assim, os ratos foram divididos em dois grupos: (i) grupo controle e (ii) grupo vareniclina. A seguir, os ratos de cada grupo foram, por sua vez, subdivididos igualmente em agudos (C1; V1) e crônicos (C2; V2), e todos os ratos dos grupos agudos e crônicos foram sacrificados sob anestesia: no 45.º dia, para o grupo agudo [C1 (n=5) e V1 (n=12)], e no 90.º dia, para o grupo crônico [C2 (n=5) e V2 (n=12)], respectivamente. Em seguida, foram realizadas análises bioquímicas e histopatológicas. **Resultados:** Trinta e quatro ratos completaram o estudo. Destes ratos, 24 estavam no grupo vareniclina e 10 no grupo controle. Na exposição crônica à vareniclina, os níveis de oxidante composto por malondialdeído (MDA) e mieloperoxidase (MPO) aumentaram, e os níveis de superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatona (GSH) e glutatona peroxidase (GPx), nomeados como antioxidantes, diminuíram significativamente quando comparados com o grupo controle. Os níveis de MDA e MPO também foram significativamente mais elevados e os níveis de SOD, CAT, GPx e GSH foram significativamente mais baixos no grupo vareniclina crônico, quando comparado ao grupo vareniclina agudo. Estes achados também foram confirmados por observações histopatológicas. **Conclusões:** Este é o primeiro estudo que avaliou os efeitos pulmonares da vareniclina experimentalmente em um modelo animal. Observamos que o tratamento crônico da vareniclina causa inflamação e lesão pulmonar.

Descritores: Varenicline; Tecido pulmonar; Estresse oxidativo; Toxicidade pulmonar.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é a causa mais importante e evitável de doenças pulmonares, como doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer de pulmão e doenças pulmonares intersticiais. Além disso, tem sido associado a aproximadamente 50% das mortes por doenças cardiovasculares e pulmonares. As mudanças patológicas mais importantes associadas ao tabagismo são inflamação e estresse oxidativo do trato respiratório. As mudanças metaplásticas e displásticas no epitélio brônquico são acompanhadas por expressão elevada de moléculas de adesão e secreção de grande quantidade de citocinas e elementos de estresse oxidativo.⁽¹⁻³⁾

Parar de fumar é o método mais eficaz de profilaxia e tratamento de doenças pulmonares. Os efeitos da nicotina são mediados através de uma variedade de mecanismos, incluindo ações em vários subtipos de receptores de nicotina (nAChR) e modulação da liberação de neurotransmissores, como dopamina, serotonina e glutamato.⁽²⁾ A vareniclina é o agente mais utilizado para parar de fumar e atua como um agonista parcial

altamente seletivo no nAChR $\alpha 5 \beta 2$ e um agonista completo no receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$.^(3,4)

Em ensaios clínicos randomizados, tem sido demonstrado que a vareniclina aumenta as chances de resultados bem-sucedidos, em longo prazo, em duas a três vezes, em comparação com tentativas sem suporte farmacologicamente para parar de fumar.⁽³⁾ Existem relatos de que a vareniclina suprime os sintomas de abstinência e a sensação de prazer derivada do tabagismo.⁽⁵⁾ Fumantes tratados com vareniclina relataram que o tabagismo era menos agradável e gratificante do que aqueles que receberam um placebo.⁽⁶⁾ Os efeitos colaterais mais comuns da vareniclina incluem náuseas, insônia, sonhos anormais, dor de cabeça, agitação, ansiedade, taquicardia, dispepsia e constipação.⁽⁷⁾

Embora existam muitos estudos que avaliam os efeitos relacionados a deixar de fumar da vareniclina, o número de estudos que avaliam os efeitos sobre os tecidos é extremamente baixo, sendo que nunca foi avaliado se esta tem ou não um efeito negativo no tecido pulmonar dos ratos. Para este fim, visamos explorar os efeitos

Endereço para correspondência:

Hilal Ermis, Department of Pulmonary Medicine, Faculty of Medicine, Turgut Ozal Medical Center, Inonu University, 44280, Malatya, Turkey.
Tel.: + 90 422 341 0660-3806. Telefax: + 90 422 341 0728. E-mail: hilalermis3@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

agudos e crônicos da vareniclina usando exames histopatológicos para avaliar o estresse oxidativo e a apoptose no tecido pulmonar de ratos tratados com vareniclina. Também detectamos parâmetros bioquímicos e os pulmões individuais.

MÉTODOS

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Animal (Número: 2012/A-61). No presente estudo, 34 ratos machos *Wistar Albino* entre 10 e 12 semanas de idade e pesando 250 a 300 g foram fornecidos pelo *Inonu University Laboratory Animals Research Center*. Os ratos foram mantidos em sala com temperatura ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) e umidade ($60 \pm 5\%$) controladas, com um ciclo de luz - escuridão de 12:12 h, durante o teste. Os ratos foram divididos aleatoriamente em grupos vareniclina (V: $n=24$) e controle (C: $n=10$), e os ratos em cada grupo foram subdivididos igualmente em agudo (C1; V1) ou crônico (C2; V2). Os ratos do grupo controle receberam água destilada por via oral. As tabelas de dosagem modificada de animal para humanos foram usadas para ajustar o esquema de duração e dose de vareniclina (Champix 1 mg Tb®, Pfizer Corporation, Istambul, Turquia), de acordo com o protocolo de terapia humana.^(8,9) Assim, a dosagem de vareniclina oral foi ajustada para 9 µg/kg/dia nos dias 1 a 3; 9 µg/kg duas vezes ao dia nos dias 4 a 7, e 18 µg/kg duas vezes por dia nos dias 8 e 90 (total de 83 dias). Os ratos do grupo agudo foram sacrificados no dia 45 [C1 ($n=5$) e V1 ($n=12$)], e os ratos do grupo crônico [C2 ($n=5$) e V2 ($n=12$)] foram sacrificados no dia 90, usando cetamina e xilazina. Os tecidos pulmonares foram armazenados para estudos bioquímicos e histológicos.

As análises espectrofotométricas dos ingredientes TBARS dos homogeneizados foram realizadas usando uma reação de ácido tiobarbitúrico.⁽¹⁰⁾ Três mililitros de ácido fosfórico de 1% e 1 mL de solução de ácido tiobarbitúrico de 0,6% foram adicionados a 0,5 mL de plasma em um tubo. A mistura foi aquecida em água fervente durante 45 minutos e depois resfriada, sendo que a mistura foi extraída em 4 mL de *n*-butanol. A absorção foi medida espectrofotometricamente (UV-1601; Shimadzu, Kyoto, Japão) em 532 nm. A quantidade de peróxidos lipídicos foi calculada de acordo com TBARS de peroxidação lipídica. Foi utilizado um gráfico padrão preparado para avaliação de fluidos padrão e os resultados foram expressos em nanomoles por grama de tecido (nmol/g tecido) (1,1,3,3-tetrametoxipropano).

Usamos o método desenvolvido por Sun et al.,⁽¹¹⁾ que envolve inibição da redução do tetrazólio nitroazul (NBT) pelo sistema xanthine/xanthine oxidase como gerador de superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), para avaliar a atividade total (Cu-Zn e Mn) de SOD (EC 1.15.1.1). A quantidade enzimática que causou inibição de 50% na razão de redução do NBT foi descrita como uma unidade de SOD. A atividade de SOD foi expressa como U/g proteína.

Usamos o método definido por Paglia e Valentine⁽¹²⁾ para avaliar a atividade do GPx (EC 1.6.4.2). Iniciamos uma reação enzimática adicionando H_2O_2 a um tubo contendo nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato

(NADPH), glutatona reduzida (GSH), azida de sódio e glutatona reductase, e monitoramos a mudança na absorção em 340 nm por meio de um espectrômetro. Expressamos os resultados como proteína U/g.

Usamos uma solução 4-aminoantipirina/fenol como substrato para oxidação MPO por H_2O_2 , a fim de examinar a produção de MPO (EC 1.11.1.7), e registramos a mudança na absorção em 510 nm.⁽¹³⁾ A quantidade que causa degradação de 1 µmol H_2O_2 /min a 25°C foi descrita como uma unidade de MPO. Expressamos os resultados como proteína U/g.

O método de Aebi foi utilizado para atribuir a atividade catalase (CAT, EC 1.11.1.6).⁽¹⁴⁾ Este método baseia-se na determinação da taxa constante (k , s^{-1}) ou na taxa de decomposição de H_2O_2 em 240 nm. Expressamos a atividade como k por grama de proteína (k/g proteína).

Utilizamos um método previamente definido para analisar o ingrediente GSH no tecido pulmonar, como sulfídricos não proteicos.⁽¹⁵⁾ Foram misturadas alíquotas de homogeneizado de tecido com água destilada e ácido tricloroacético a 50% em tubos de vidro, e centrifugadas a 3.000 rpm por 15 min. Misturamos os sobrenadantes com tampão Tris (0,4 M, pH 8,9) e adicionamos 5,5'-ditiobis (ácido 2-nitrobenzoico) (DTNB, 0,01 M). Testamos a absorbância do conteúdo da reação a 412 nm depois de 5 min da adição de DTNB em relação a uma solução branco não homogeneizada. Extrapolamos os níveis de absorbância de uma curva padrão da glutatona e definimos como GSH (µmol / g de tecido).

No final do estudo, todos os animais foram sacrificados sob anestesia com cetamina e os tecidos pulmonares foram removidos. As amostras de tecido foram colocadas em formalina a 10% e preparadas para rotina de inclusão em parafina. Os blocos de parafina foram cortados em fatias de 5 µm de espessura, montados em lâminas e corados com hematoxilina-eosina (H-E). As seções pulmonares foram examinadas histopatologicamente quanto à gravidade das alterações, incluindo hemorragia, infiltração inflamatória de células, parede alveolar espessada e congestão. A lesão pulmonar foi classificada semiquantitativamente para cada critério como (0) normal, (1) leve, (2) moderada ou (3) grave, com escores variando entre 0 e 12. Os cortes pulmonares foram observados usando um microscópio de luz Leica DFC280 e um sistema Leica Q Win e Análise de Imagem (Leica Micros Imaging Solutions Ltd., Cambridge, Reino Unido).

Por meio da análise de energia estatística, foram determinados os tamanhos de amostra necessários para detectar até mesmo efeitos menores. Usamos o programa NCSS para calcular o tamanho de amostra necessário para uma potência de 0,80. As análises foram realizadas por meio de software SPSS, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Usamos o teste Kolmogorov-Smirnov para examinar a normalidade da distribuição e o teste Kruskal-Wallis H para analisar os dados que não foram distribuídos normalmente. Após um teste significativo de Kruskal-Wallis H, um teste de Conover também foi realizado para análises bioquímicas e histopatológicas. Um valor de $p < 0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo. Os resultados foram apresentados como medianas (mín-máx).

RESULTADOS

Nenhuma mortalidade ocorreu devido à exposição à vareniclina ou à anestesia, e todos os animais sobreviveram até o final do estudo.

Peso corporal (PC), peso pulmonar (PP), parâmetros oxidantes/antioxidantes (MDA, SOD, CAT, GPx, GSH e MPO) e escores de lesões pulmonares são apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3. A exposição aguda à vareniclina não levou a uma diminuição significativa no PC e PP em comparação com o grupo controle, enquanto que um aumento numérico foi observado nos níveis de MDA e MPO, e uma diminuição significativa observada nos

conteúdos SOD, CAT, GSH e GPx. Por outro lado, a exposição crônica à vareniclina aumentou significativamente os níveis de MDA e MPO, e diminuiu os níveis de SOD, CAT, GSH e GPx, em comparação com o grupo controle. Além disso, níveis significativamente mais elevados de MDA, MPO, CAT, SOD e GPx foram observados nos tecidos pulmonares do grupo vareniclina crônica, e os níveis de GSH foram significativamente inferiores aos do grupo vareniclina aguda.

O aspecto histológico do tecido pulmonar foi normal nos grupos controle agudo e crônico (Figuras 1A e B). As seções pulmonares de V1 e V2 exibiram algumas

Tabela 1. Contagem de danos histopatológicos em todos os grupos.

Grupos	C1 (n=5)	V1 (n=12)	C2 (n=5)	V2 (n=12)
contagem de lesão pulmonar	0 (0-1)	6 (5-7) ^a	0 (0-1)	7 (6-8) ^{b,c}

Os dados foram expressos em médias (mín-máx). ^a*p* = 0,001 vs C1; ^b*p* = 0,001 vs C2; ^c*p* = 0,001 vs V1.

Tabela 2. Alterações das atividades de SOD, CAT, GPx e conteúdo de GSH, MDA no tecido pulmonar de ratos com administração aguda e crônica de vareniclina [média (mín-máx)].

		MDA nmol/g tecido	SOD U/g proteína	CAT k/g proteína	GPx U/mg proteína	GSH µmol/g tecido	MPO U/g proteína
Agudo	Grupo Controle (n=5)	7,37 (6,39-9,12)	46,99 (36,64-50,49)	14,17 (10,82-17,75)	4,28 (2,76-5,66)	0,47 (0,43-0,55)	31,32 (24,69-37,78)
	Grupo Vareniclina (n=12)	7,09 (4,62-15,90)	44,40 (32,15-59,05)	13,34 (18,83-7,73)	3,93 (2,05-6,96)	0,46 (0,28-0,67)	31,65 (22,14-40,26)
Crônico	Grupo Controle (n=5)	7,12 (6,44-8,02)	45,01 (34,12-54,29)	13,20 (8,14-21,81)	3,98 (2,90-4,65)	0,46 (0,41-0,50)	30,90 (20,71-35,43)
	Grupo Vareniclina (n=12)	18,75 (11,19-21,60) ^{a,b}	14,89 (6,04-18,15) ^{a,b}	4,87 (3,15-5,12) ^{a,b}	1,11 (0,7-1,92) ^{a,b}	0,15 (0,10-0,20) ^{a,b}	90,78 (70,46-109,12) ^{a,b}

^aSignificativamente diferente em comparação com ambos os grupos controle (*p* ≤ 0,05); ^bSignificativamente diferente em comparação com o grupo vareniclina agudo (*p* ≤ 0,05).

Tabela 3. Alterações do peso pulmonar.

		Peso pulmonar (g)	Peso corporal (g)
Agudo	Grupo Controle (n=5)	20,1±1,62	300±10
	Grupo Vareniclina (n=12)	18,8±2,81	295±12
Crônico	Grupo Controle (n=5)	19,0±1,47	310±8
	Grupo Vareniclina (n=12)	19,4±2,90	318±12

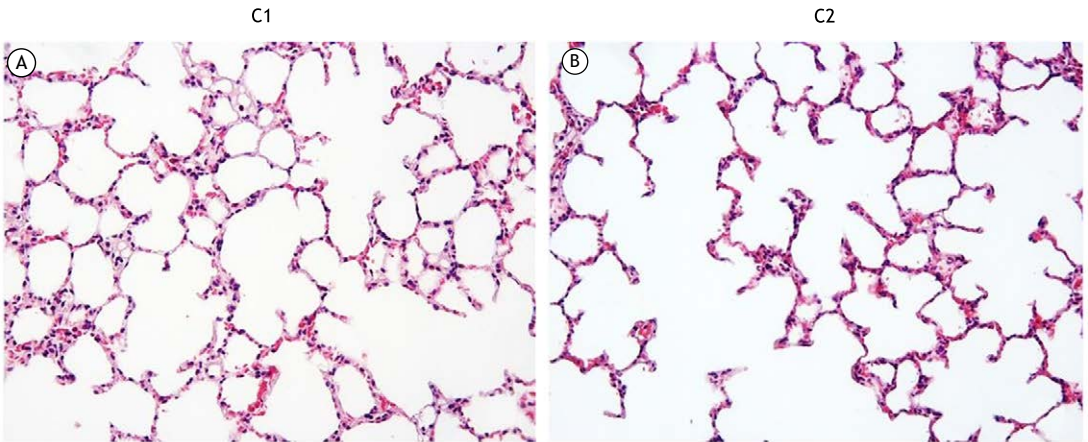


Figura 1. Aparência normal da histologia pulmonar nos grupos C1 (A) e C2 (B), H-E; X20. **GRUPOS.** C1: Controle agudo (n=5); C2: Controle crônico (n=5).

alterações histopatológicas, incluindo infiltração inflamatória celular, hemorragia, parede alveolar espessada e congestionamento (Figuras 2A, B, C e D). Além dessas mudanças, também observamos macrófagos

carregados de lipídios (Figuras 3A e B) e macrófagos intrabrônquicos em algumas áreas (Figuras 3C e D). Quando C1 e V1, bem como C2 e V2, foram comparados, foram detectadas diferenças significativas ($p = 0,001$,

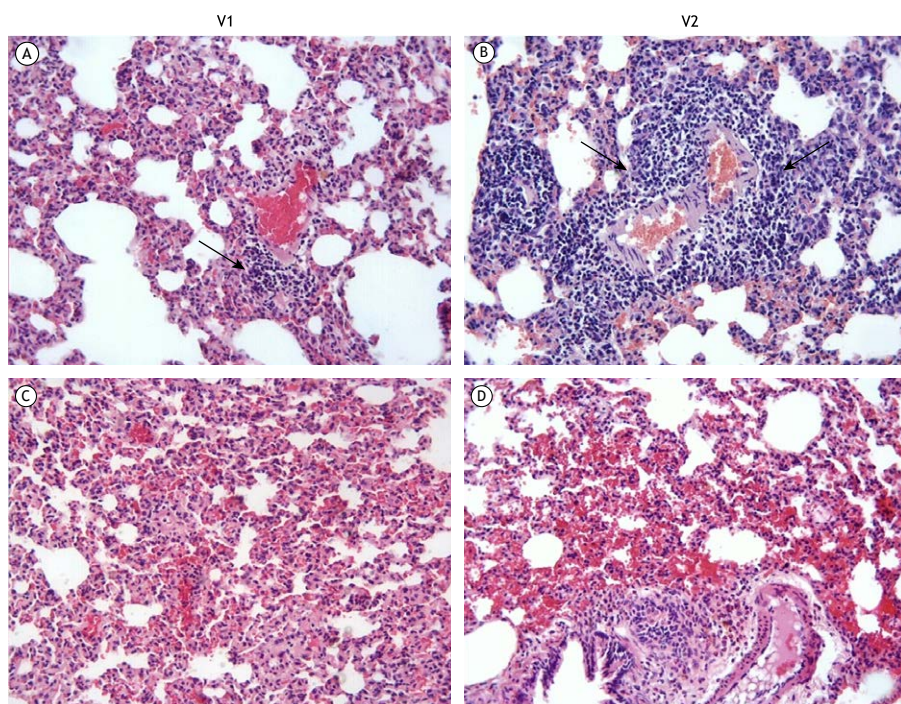


Figura 2. Acúmulo visível de linfócitos em torno dos vasos sanguíneos (**A e B**) (setas) e congestionamento da parênquima (**C e D**) em grupos V1 e V2. Observam-se inflamação e congestionamento mais proeminentes no grupo V2 do que no grupo V1. H-E; O X20. V1: Vareniclina aguda; V2: Vareniclina crônica (n=12).

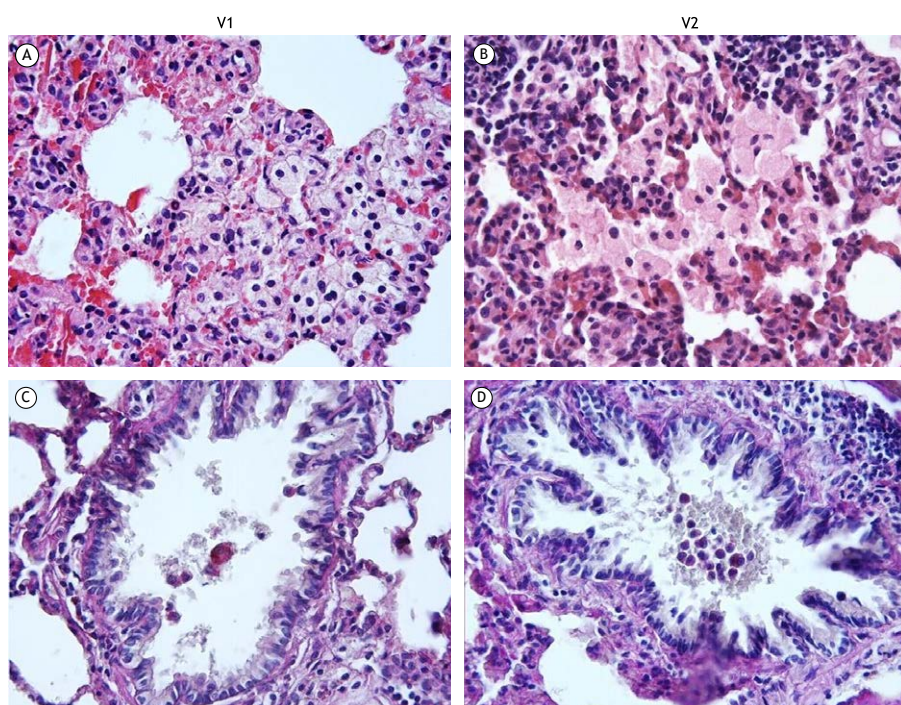


Figura 3. Aparência da acumulação de macrófagos carregados de lipídios (**A e B**), H-E; O X40. Macrófagos em lúmen brônquico são observados (**C e D**) PAS; X40. V1: Vareniclina aguda; V2: Vareniclina crônica (n=12).

para todos). Diferenças significativas também foram observadas entre V1 e V2 ($p = 0,001$).

DISCUSSÃO

O objetivo do nosso estudo foi avaliar os efeitos da vareniclina no tecido pulmonar. Nossas pesquisas indicam que este é o primeiro estudo para demonstrar os efeitos tóxicos da vareniclina no tecido pulmonar baseado em parâmetros bioquímicos e histopatológicos.

O tabagismo é um importante fator de risco para o desenvolvimento da DPOC e de várias outras doenças. Além disso, a exposição ao fumo do tabaco está associada ao agravamento de doenças pulmonares.⁽¹⁶⁾ Parar de fumar melhora a função respiratória e diminui os sintomas pulmonares e a inflamação das vias aéreas, portanto os fumantes são fortemente aconselhados a parar de fumar. Programas abrangentes são considerados como o método mais eficaz de redução da mortalidade e morbidade relacionadas ao tabaco. Sem esse tipo de apoio, apenas 6% das tentativas de parar de fumar são bem-sucedidas.^(17,18)

A vareniclina, um agonista parcial para o receptor de acetilcolina nicotina $\alpha 4\beta 2$, é a droga mais utilizada para parar de fumar.⁽¹⁹⁾ Seus efeitos colaterais incluem náuseas, dor de cabeça, insônia, sonhos vívidos e efeitos gastrointestinais e cardiovasculares; no entanto, seus efeitos colaterais pulmonares permanecem desconhecidos.

Neste estudo, demonstramos que o tratamento crônico da vareniclina aumentou o nível de TBARS, que é um sinal importante de estresse oxidativo causado pelo aumento da peroxidação lipídica no tecido pulmonar. No entanto, o tratamento crônico da vareniclina reduziu significativamente os níveis dos antioxidantes SOD, CAT, GPx e GSH no tecido pulmonar. MDA, um indicador de peroxidação lipídica, é criado pela peroxidação por espécies reativas de oxigênio de ácidos graxos e leva a danos irreversíveis das células.^(20,21) Por outro lado, os sistemas de defesa antioxidante protegem a célula contra danos oxidativos em condições fisiológicas normais.⁽²²⁾ O estresse oxidativo resulta de um desequilíbrio entre TBARS e o sistema de defesa antioxidante. Lipídios de membrana, proteínas, ácidos nucleicos e moléculas de ácido desoxiribonucleico são as conformações celulares mais sensíveis às espécies de oxigênio reativo (ROS), que causam lesões celulares, danos na membrana, ativação protease, destruição de DNA e peroxidação proteico-lipídica.⁽²³⁾

MPO é um índice altamente sensível de captura de neutrófilos teciduais incluído na patogênese de várias doenças inflamatórias e é um marcador inflamatório.^(24,25) Observamos que o tratamento crônico da vareniclina causou um aumento significativo nos níveis de MPO no tecido pulmonar, levando à inflamação pulmonar.

Também descobrimos que a exposição crônica à vareniclina aumentou a infiltração de células inflamatórias e o congestionamento do ponto de vista histopatológico. Um papel importante dos macrófagos alveolares é a fagocitose e a eliminação das partículas inaladas,

evitando danos ao epitélio alveolar delicado e altamente funcional. A palavra espumosa é usada genericamente para descrever a aparência vacuolada do citoplasma macrófago alveolar sob a luz do microscópio, que pode ser classificada de forma ultraestrutural com base na presença de corpos lamelares lisossômicos, gotículas lipídicas neutras ou partículas de drogas, em resposta a uma variedade de condições.⁽²⁶⁾

A inflamação é um componente essencial na patogênese de danos pulmonares que é orquestrada em parte por leucócitos endógenos e migratórios, os quais, juntamente com as células epiteliais pulmonares e endoteliais, criam um ciclo de reações por meio do qual estímulos de danos celulares ativam macrófagos alveolares e intersticiais.⁽²⁷⁾ Os leucócitos ativados podem fornecer espécies reativas de oxigênio (superóxido, peróxido de hidrogênio, radical hidroxil, ácido hipocloroso, óxido nítrico e peroxinitrito) e proteases, que mantêm os processos de lesão/reparo que contribuem nos processos fibróticos.⁽²⁸⁾ Nossos dados indicam que a administração aguda da vareniclina não exerceu efeitos oxidativos ou inflamatórios no pulmão, em contraste com a administração crônica.

Além disso, nossos resultados são consistentes com os de outro estudo de Selçuk et al.⁽⁹⁾ sobre os efeitos cardiovasculares prejudiciais da vareniclina, que demonstrou efeitos adversos da exposição crônica da vareniclina no tecido cardiovascular, por meio de análises eletrocardiográficas, bioquímicas e histopatológicas. Recentemente, foram publicados ensaios clínicos randomizados e meta-análises de vareniclina que podem ser utilizados com segurança na terapia de cessação do tabagismo sem aumento do risco de doença cardiovascular.^(29,30) Há também estudos clínicos demonstrando os efeitos positivos da vareniclina sobre a cessação do tabagismo em pacientes com DPOC leve, moderada e grave.^(31,32) Nesses estudos, não foram encontrados efeitos colaterais respiratórios da vareniclina diferentes dos já esperados em pacientes com DPOC comparando o placebo, durante um período de um ano. Tashkin et al.⁽³³⁾ mostraram que não houve diferença entre abstinências contínuas e fumantes contínuos em termos de função pulmonar e sintomas respiratórios em pacientes com DPOC que pararam de fumar com vareniclina após o período de um ano, mas também mostraram melhora na função pulmonar durante as primeiras 12 semanas. Embora não seja metodologicamente apropriado comparar esses resultados com nossos achados, a função pulmonar dos pacientes que usam vareniclina em longo prazo para a cessação do tabagismo deve ser monitorada de perto, pois também não detectamos nenhuma toxicidade aguda durante o período de 45 dias de tratamento com vareniclina. Além disso, nesses estudos clínicos, o efeito positivo da cessação do tabagismo na melhoria da função pulmonar não deve ser ignorado. Há somente um estudo que avaliou a exposição prolongada à vareniclina em ratos.⁽³⁴⁾ Zaccarelli-Magalhães et al.⁽³⁴⁾ estudaram possível toxicidade por meio de parâmetros hematológicos, bioquímicos e anatomopatológicos de

30 dias de exposição à vareniclina. Ao contrário do presente estudo, reportaram que não houve alterações significativas nos rins, coração, fígado, glândulas suprarrenais, baço e tecidos pulmonares, indicando que a vareniclina não foi capaz de alterar esses órgãos do ponto de vista macroscópico ou microscópico. No entanto, esse estudo não avaliou os parâmetros de estresse inflamatório e oxidativo.

Também vale a pena ressaltar que as dosagens e os tempos aplicados aos ratos, e as dosagens e a duração aplicadas aos seres humanos são diferentes. Andreollo et al.⁽³⁵⁾ mostraram que os ratos se desenvolvem rapidamente durante a infância e se tornam sexualmente maduros com cerca de seis semanas de idade, mas atingem a maturidade social cinco a seis meses depois. Na idade adulta, cada mês do animal é aproximadamente equivalente a 2,5 anos dos humanos. Nossos ratos tinham 10 a 12 semanas de idade; portanto, o uso de vareniclina por três meses nos ratos corresponde a 7,5 anos de uso nos seres humanos.

Entretanto, mais recentemente, a segurança cardiovascular da vareniclina foi estudada por Benowitz et al.⁽²⁹⁾, Selçuk et al.,⁽⁹⁾ que relataram, em um estudo animal, que a exposição crônica à vareniclina causou perda de peso cardíaco e diminuição da pressão arterial média, peroxidação lipídica induzida e reduziu a atividade antioxidante. A exposição tanto aguda quanto crônica à vareniclina, diminuiu a saturação média do oxigênio. O intervalo QT foi prolongado no grupo crônico do vareniclina, enquanto o prolongamento do intervalo PR foi estatisticamente significativo nos

grupos controle e agudos de vareniclina. O estudo também confirmou seus resultados tanto do ponto de vista bioquímico quanto histopatológico.

Nosso estudo teve algumas limitações. Ele tem como foco, especialmente, os efeitos tóxicos da administração crônica do vareniclina no tecido pulmonar dos ratos, porém ignora os efeitos de dependência à sua exposição. Se as enzimas antioxidantes tivessem sido estudadas em intervalos de uma semana em estudo com um tamanho amostral maior, poderiam ter sido detectados níveis elevados, o que teria estabelecido claramente que o uso em curto prazo não tem efeitos tóxicos. Além disso, o uso de métodos avançados de análise, mecanismos moleculares e coloração histopatológica poderia ter nos ajudado a avaliar os efeitos da vareniclina no tecido pulmonar. Estudos com diferentes dosagens do medicamento devem ser realizados para determinar a maior dosagem de tratamento eficaz com a menor quantidade de efeitos tóxicos. Em pacientes que usam vareniclina, efeitos tóxicos podem ser determinados através da avaliação de indicadores inflamatórios no ar expirado.

Em conclusão, o presente estudo demonstrou, pela primeira vez, os efeitos da vareniclina no tecido pulmonar de ratos. Tratamento crônico (três meses em ratos, equivalente a 7,5 anos em humanos) com vareniclina causou inflamação e lesão nas células pulmonares, alterando os parâmetros bioquímicos e histológicos. No entanto, não há nenhuma referência do uso de vareniclina em seres humanos por um período de tempo tão longo.

REFERÊNCIAS

- Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59(Suppl 6):19-34. PMID:19218630.
- Watkins SS, Koob GF, Markou A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine Tob Res*. 2000;2(1):19-37. <http://dx.doi.org/10.1080/14622200050011277>. PMID:11072438.
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD006103. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub5>. PMID:21328282.
- Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med*. 2008;359(19):2018-24. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc0800146>. PMID:18987369.
- Rollema H, Coe JW, Chambers LK, Hurst RS, Stahl SM, Williams KE. Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(7):316-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2007.05.003>. PMID:17573127.
- McClure EA, Baker NL, Gipson CD, Carpenter MJ, Roper AP, Froeliger BE, et al. An open-label pilot trial of N-acetylcysteine and varenicline in adult cigarette smokers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2015;41(1):52-6. <http://dx.doi.org/10.3109/00952990.2014.933839>. PMID:25062287.
- Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5(5):CD009329. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009329.pub2>. PMID:23728690.
- Sharma V, McNeill JH. To scale or not to scale: the principles of dose extrapolation. *Br J Pharmacol*. 2009;157(6):907-21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00267.x>. PMID:19508398.
- Selçuk EB, Sungu M, Parlakpinar H, Ermiş N, Taslidere E, Vardi N, et al. Evaluation of the cardiovascular effects of varenicline in rats. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5705-17. <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S92268>. PMID:26543352.
- Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem*. 1978;34(1):271-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697\(78\)90342-1](http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697(78)90342-1).
- Sun Y, Oberley L, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*. 1988;34(3):497-500. <http://dx.doi.org/10.1093/clinchem/34.3.497>. PMID:3349599.
- Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*. 1967;70(1):158-70. PMID:6066618.
- Wei H, Frenkel K. Relationship of oxidative events and DNA oxidation in Sencar mice to in vivo promoting activity of phorbol ester-type tumor promoters. *Carcinogenesis*. 1993;14(6):1195-201. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/14.6.1195>. PMID:8508507.
- Aebi H. Catalase. In: Bergmeyer HU, editor. *Methods of enzymatic analysis*. New York: Academic Press; 1974. p. 673-7. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-091302-2.50032-3>.
- Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*. 1959;82(1):70-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](http://dx.doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6). PMID:13650640.
- Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(7):891-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201007-1125OC>. PMID:20935112.
- Fernández E, Schiaffino A, Borrell C, Benach J, Ariza C, Ramon JM, et al. Social class, education, and smoking cessation: long-term follow-up of patients treated at a smoking cessation unit. *Nicotine Tob Res*. 2006;8(1):29-36. <http://dx.doi.org/10.1080/14622200500264432>. PMID:16497597.

18. Gratziau C. Respiratory, cardiovascular and other physiological consequences of smoking cessation. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(2):535-45. <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802707642>. PMID:19193001.
19. Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW. Varenicline is a partial agonist at $\alpha 4\beta 2$ and a full agonist at $\alpha 7$ neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol.* 2006;70(3):801-5. <http://dx.doi.org/10.1124/mol.106.025130>. PMID:16766716.
20. Ozbek E, Turkoz Y, Sahna E, Ozugurlu F, Mizrak B, Ozbek M. Melatonin administration prevents the nephrotoxicity induced by gentamicin. *BJU Int.* 2000;85(6):742-6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00531.x>. PMID:10759677.
21. Montjean D, Menezes Y, Benkhalifa M, Cohen M, Belloc S, Cohen-Bacrie P, et al. Malonaldehyde formation and DNA fragmentation: two independent sperm decays linked to reactive oxygen species. *Zygote.* 2010;18(3):265-8. <http://dx.doi.org/10.1017/S0967199409990311>. PMID:20331908.
22. Schiller HJ, Reilly PM, Bulkley GB. Tissue perfusion in critical illnesses. Antioxidant therapy. *Crit Care Med.* 1993;21(2, Suppl):92-102. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199302001-00016>. PMID:8428505.
23. Parlakpınar H, Orum MH, Sagir M. Pathophysiology of myocardial ischemia reperfusion injury: a review. *Med Sci (Turkey).* 2013;2(4):935-54. <http://dx.doi.org/10.5455/medscience.2013.02.8082>.
24. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1994;94(1):437-44. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117342>. PMID:8040285.
25. Allegra M, Furtmuller PG, Regelsberger G, Turco-Liveri ML, Tesoriere L, Perretti M, et al. Mechanism of reaction of melatonin with human myeloperoxidase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;282(2):380-6. <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2001.4582>. PMID:11401469.
26. Lewis DJ, Williams TC, Beck SL. Foamy macrophage responses in the rat lung following exposure to inhaled pharmaceuticals: a simple, pragmatic approach for inhaled drug development. *J Appl Toxicol.* 2014;34(4):319-31. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.2950>. PMID:24474237.
27. Hunninghake GW, Gallin JI, Fauci AS. Immunologic reactivity of the lung: the in vivo and in vitro generation of a neutrophil chemotactic factor by alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis.* 1978;117(1):15-23. PMID:619716.
28. Henson PM, Johnston RB Jr. Tissue injury in inflammation. Oxidants, proteinases, and cationic proteins. *J Clin Invest.* 1987;79(3):669-74. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI112869>. PMID:3546374.
29. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, et al. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(5):622-31. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0397>. PMID:29630702.
30. Sterling LH, Windle SB, Filion KB, Touma L, Eisenberg MJ. Varenicline and adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2):e002849. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.115.002849>. PMID:26903004.
31. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest.* 2011;139(3):591-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0865>. PMID:20864613.
32. Sansores RH, Ramírez-Venegas A, Arellano-Rocha R, Noé-Díaz V, García-Gómez L, Pérez Bautista O, et al. Use of varenicline for more than 12 months for smoking cessation in heavy chronic obstructive pulmonary disease smokers unmotivated to quit: a pilot study. *Ther Adv Respir Dis.* 2016;10(5):383-90. <http://dx.doi.org/10.1177/1753465816654823>. PMID:27352612.
33. Tashkin DP, Rennard S, Taylor Hays J, Lawrence D, Marton JP, Lee TC. Lung function and respiratory symptoms in a 1-year randomized smoking cessation trial of varenicline in COPD patients. *Respir Med.* 2011;105(11):1682-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.04.016>. PMID:21621992.
34. Zaccarelli-Magalhães J, Moreira N, Sandini TM, de Abreu GR, Sánchez-Sarmiento AM, Ricci EL, et al. Evaluation of prolonged exposure to varenicline in adult rats: haematological, biochemical and anatomopathological studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;122(3):305-9. <http://dx.doi.org/10.1111/bcpt.12913>. PMID:28944993.
35. Andreollo NA, Santos EF, Araújo MR, Lopes LR. Rat's age versus human's age: what is the relationship? *Arq Bras Cir Dig.* 2012;25(1):49-51. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202012000100011>. PMID:22569979.



Micobactérias não tuberculosas em pacientes com suspeita de tuberculose e a diversidade genética de *Mycobacterium avium* no extremo sul do Brasil

Caroline Busatto¹ , Júlia Silveira Vianna¹ , Ana Barbara Scholante Silva¹ ,
Rossana Basso² , Jussara Silveira² , Andrea Von Groll¹ , Ivy Bastos Ramis¹ ,
Pedro Eduardo Almeida da Silva¹

1. Núcleo de Pesquisa em Microbiologia Médica – NUPEMM – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande (RS) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande (RS) Brasil.

Recebido: 29 maio 2019.

Aprovado: 4 agosto 2019.

Trabalho realizado no Laboratório de Micobactérias, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: As micobactérias não tuberculosas (MNT) são um grupo heterogêneo de bactérias amplamente distribuídas na natureza e relacionadas com infecções oportunistas em seres humanos. Os objetivos deste estudo foram identificar MNT em pacientes com suspeita de tuberculose e culturas positivas e avaliar a diversidade genética de cepas identificadas como *Mycobacterium avium*. **Métodos:** Foram estudadas amostras pulmonares e extrapulmonares provenientes de 1.248 pacientes. As amostras que apresentaram resultado positivo em cultura e negativo para o complexo *M. tuberculosis* na identificação molecular foram avaliadas por meio da detecção dos genes *hsp65* e *rpoB* e de sequenciamento de fragmentos conservados desses genes. Todas as cepas identificadas como *M. avium* foram genotipadas pelo método *mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem-repeat* com oito loci. **Resultados:** Das 332 micobactérias isoladas, 25 (7,5%) eram MNT. Dessas 25, 18 (72%) eram *M. avium*, 5 (20%) eram *M. abscessus*, 1 (4%) era *M. gastri* e 1 (4%) era *M. kansasii*. As 18 cepas de *M. avium* apresentaram alta diversidade, e apenas duas eram geneticamente relacionadas. **Conclusões:** Esses resultados mostram a necessidade de considerar a investigação de MNT em pacientes com suspeita de tuberculose ativa e culturas positivas e de avaliar a diversidade genética de cepas de *M. avium*.

Descritores: *Mycobacterium avium*; Micobactérias não tuberculosas; HIV; Técnicas de genotipagem.

INTRODUÇÃO

A incidência de infecções por micobactérias não tuberculosas (MNT) tem aumentado em todo o mundo, atraindo atenção em contextos diagnósticos de rotina, principalmente em pacientes com suspeita de tuberculose. Reconhecidas como patógenos primários em seres humanos, as MNT são as principais causas de infecções oportunistas em pessoas com HIV.⁽¹⁾ As infecções por MNT ocorrem frequentemente no trato respiratório e podem progredir para doença pulmonar grave, aumentando assim a morbidade e mortalidade.⁽²⁾

Entre as espécies de MNT mais importantes e frequentemente isoladas estão membros do *Mycobacterium avium complex* (MAC, complexo *Mycobacterium avium*), particularmente *M. avium* e *M. intracellulare*, seguidas por *M. abscessus*.⁽³⁾ Em virtude da onipresença do MAC no ambiente, supõe-se que a exposição a condições ambientais seja a forma mais comum de transmissão dessas MNT para o hospedeiro, embora seja um grande desafio provar a transmissão por fonte ambiental ou a transmissão direta de paciente para paciente. No entanto, aventou-se a possibilidade de transmissão de *M. abscessus* de paciente para paciente⁽⁴⁾ e, em um estudo recente,

nematóides foram usados para determinar se *M. avium* poderia ser transmitida de hospedeiro para hospedeiro.⁽⁵⁾ Os resultados do estudo sugeriram que é possível adquirir *M. avium* tanto de uma fonte viva — um paciente infectado que tenha uma doença pulmonar crônica, por exemplo — como do ambiente externo.

A distribuição das espécies de MNT que causam infecções varia de acordo com a região geográfica. Portanto, é mais desafiador definir a epidemiologia de infecções causadas por MNT em países em desenvolvimento do que a da tuberculose, porque, diferentemente do que acontece com a tuberculose, não é obrigatória a notificação de casos de infecção por MNT.^(3,6) Para obter dados epidemiológicos confiáveis e prescrever a terapia adequada, é importante identificar com precisão a MNT responsável. A identificação de bacilos álcool-ácido resistentes ou uma cultura positiva não permitem que se diferenciem as espécies micobacterianas.^(7,8)

A *American Thoracic Society* divulgou critérios diagnósticos para auxiliar no diagnóstico de doenças causadas por MNT.⁽⁷⁾ São necessários dados clínicos, radiográficos e (principalmente) microbiológicos; devem ser coletados três ou mais espécimes de escarro para

Endereço para correspondência:

Caroline Busatto. Núcleo de Pesquisa em Microbiologia Médica – NUPEMM – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rua General Osório, s/n, Centro, CEP 96200-400, Rio Grande, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 99802-0024. E-mail: caroline-busatto@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

microscopia e cultura ou espécimes broncoscópicas. Embora o diagnóstico de doença causada por MNT baseie-se no isolamento dos organismos em cultura de espécimes diagnósticos, o simples isolamento de uma MNT não significa que a doença esteja presente. Existem pelo menos três fatores que podem ajudar os clínicos a diferenciar doença de colonização⁽⁹⁾: a carga bacteriana, as espécies isoladas e a presença ou ausência de progressão clínica ou radiográfica.

Embora a identificação de espécies possa ser realizada por métodos bioquímicos, essa abordagem é trabalhosa e sua reprodutibilidade é ruim. Técnicas moleculares, tais como sequenciamento completo do genoma, análise de fragmentos de restrição por PCR, hibridização com sonda em linha e sequenciamento de fragmentos dos genes *hsp65* e *rpoB*, têm sido amplamente usadas e têm clara vantagem sobre os métodos fenotípicos.^(10,11)

Além da identificação das espécies envolvidas no processo infeccioso, as ferramentas de biologia molecular permitem a genotipagem e diferenciação de isolados da mesma espécie, permitindo assim o estabelecimento de vínculos epidemiológicos. O uso de RFLP com a sequência de inserção (IS, do inglês *insertion sequence*) 1245 como alvo, que é considerado o método padrão ouro para a genotipagem de cepas de *M. avium*, foi modificado pela introdução do método *mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem-repeat* (MIRU-VNTR), cujo poder discriminatório é semelhante ao da análise de RFLP com IS1245. As principais vantagens do método MIRU-VNTR são sua simplicidade, resultados rápidos e reprodutibilidade.^(12,13)

Os principais objetivos deste estudo foram determinar a prevalência de MNT em pacientes com suspeita de tuberculose e culturas positivas e avaliar a diversidade clonal de *M. avium*.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo no qual foram analisadas amostras pulmonares e extrapulmonares provenientes de 1.248 pacientes com suspeita de tuberculose no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Junior, em Rio Grande (RS). As amostras foram recebidas no Laboratório de Micobactérias da Universidade Federal do Rio Grande entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016. As informações referentes às características dos pacientes foram extraídas dos prontuários médicos e do banco de dados do Laboratório de Micobactérias. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande (número de referência: 47/2017).

Procedimentos experimentais

Para PCR, sequenciamento e genotipagem, foi usado DNA extraído de amostras com resultado positivo em cultura líquida em um sistema automatizado (BACTEC

Mycobacteria Growth Indicator Tube; Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA). As amostras que não foram identificadas como *M. tuberculosis* por PCR com IS6110 foram submetidas a PCR para detecção de fragmentos dos genes *hsp65* e *rpoB*. As amostras com resultado positivo para ambos os genes foram sequenciadas para que se identificassem as espécies micobacterianas. Em seguida, todas as cepas identificadas como *M. avium* foram genotipadas pelo método MIRU-VNTR com oito loci (Figura 1).

Extração do DNA

Para a extração do DNA, colônias de micobactérias cultivadas em meio líquido foram ressuspensas em Tris-EDTA 1× e incubadas durante 30 min a 80°C para a inativação das bactérias. Em seguida, o DNA foi extraído pelo método do brometo de cetiltrimetilamônio/NaCl, como o descreveram van Soolingen et al.⁽¹⁴⁾

PCR para *hsp65* e *rpoB*

Um fragmento do gene *hsp65* foi detectado por meio dos iniciadores TB11 (5'-ACCAACGATGGTGTGTCAT-3') e TB12 (5'-CTTGTCGAACCGCATACCT-3'), que amplificam um fragmento de 441 pb. Para a detecção do fragmento do gene *hsp65*, a PCR foi realizada como a descreveram Telenti et al.⁽¹⁵⁾ Além disso, um fragmento do gene *rpoB* foi detectado por meio dos iniciadores MycoF (5'-GGCAAGGTCACCCCGAAGGG-3') e MycoR (5'-AGCGGTGCTGGGTGATCATC-3'), que amplificam um fragmento de 764 pb. Para a detecção do fragmento do gene *rpoB*, a PCR foi realizada como a descreveram Adekambi et al.⁽¹⁶⁾

Sequenciamento

O sequenciamento foi realizado em um sequenciador automático (ABI 3500 Genetic Analyzer; Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). Os produtos da PCR foram marcados com 5 pmol do iniciador TB11 (5'-ACCAACGATGGTGTGTCAT-3'), para o gene *hsp65* ou com 5 pmol do iniciador MycoF (5'-GGCAAGGTCACCCCGAAGGG-3'), para o gene *rpoB*, juntamente com 1 µL de reagente (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit; Applied Biosystems), para 4,5 µL de produto de PCR purificado em um volume final de 10 µL. As reações de marcação foram realizadas em um termociclador de 96 poços (Veriti; Applied Biosystems) com desnaturação a 96°C por 1 min e, em seguida, 35 ciclos a 96°C por 15 s, 50°C por 15 s e 60°C por 4 min. Após a marcação, as amostras foram purificadas por precipitação com etanol/EDTA e analisadas no sequenciador automático. As sequências obtidas foram analisadas por meio do programa Chromas, versão 2.6 (Technelysium, Southport, Austrália), e as sequências foram alinhadas por meio da *Basic Local Alignment Search Tool* no site do *National Center for Biotechnology Information* (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>).

Genotipagem de *M. avium*

O método MIRU-VNTR foi realizado com os iniciadores descritos por Thibault et al.⁽¹²⁾ e oito loci. A PCR foi

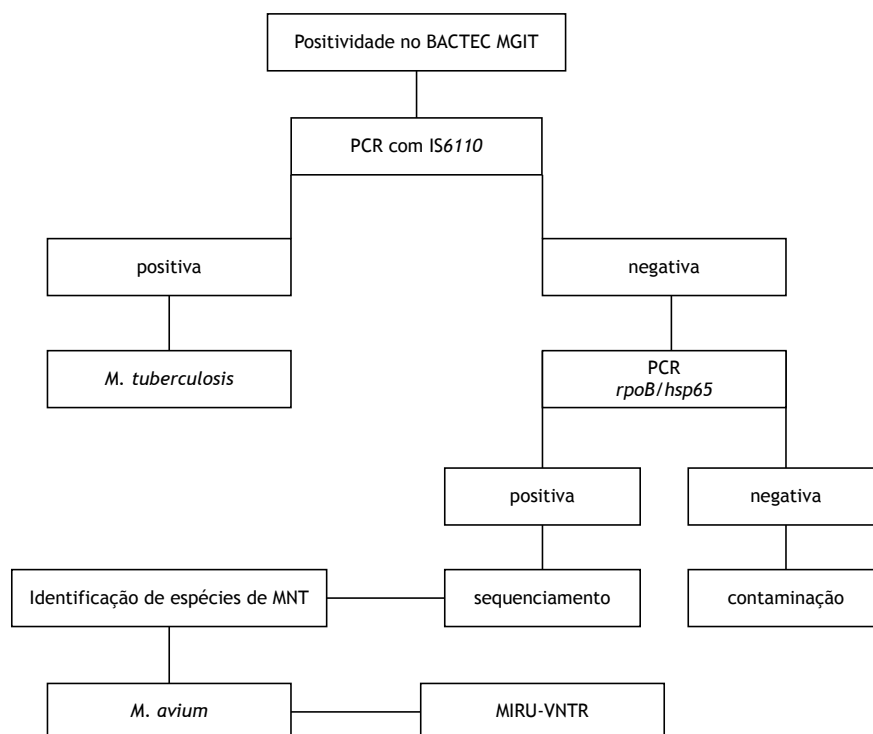


Figura 1. Fluxograma dos procedimentos experimentais. MGIT: *Mycobacteria Growth Indicator Tube*; *M.*: *Mycobacterium*; MNT: micobactérias não tuberculosas; e MIRU-VNTR: (método) *mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem-repeat*.

realizada conforme descrito no banco de dados MAC-INMV (<http://mac-inmv.tours.inra.fr>). Os tamanhos dos fragmentos foram determinados pelo número de repetições em tandem em cada locus. Os produtos da PCR foram visualizados por meio de eletroforese em gel de agarose a 3%, com coloração com 0,001 mg/mL de brometo de etídio e visualização da fluorescência na luz UV. Escadas de DNA de 50 pb e 100 pb (Ludwig Biotec, Alvorada, Brasil) foram usadas para definir o tamanho dos produtos da PCR.

A diversidade alélica de cada locus de MIRU-VNTR foi calculada pela seguinte equação:

$$h = 1 - \sum x_i^2 [n / (n - 1)]$$

em que h é a heterozigosidade no locus, x_i é a frequência alélica no locus e n é o número de cepas. De acordo com h , o poder discriminatório dos loci foi classificado em alto ($h > 0,6$), moderado ($h \leq 0,6$) e baixo ($h < 0,3$).⁽¹⁷⁾

RESULTADOS

Identificação de MNT

Dos 1.248 pacientes com suspeita de tuberculose, 332 apresentaram culturas positivas para micobactérias. Destes, 25 (7,5%) estavam infectados por MNT. Desses 25 pacientes, 20 (80%) haviam sido submetidos ao teste de HIV e 13 (52%) eram HIV positivos. Além disso, 18 (72%) eram homens, ao passo que apenas 7 (28%) eram mulheres. A mediana de idade foi de 46 anos (variação: 26-78 anos).

As espécies de MNT foram identificadas como *M. avium* em 18 (72%) dos 25 pacientes, como *M. abscessus* em 5 (20%), como *M. gastri* em 1 (4%) e como *M. kansasii* em 1 (4%). Dos 18 pacientes infectados por *M. avium*, 10 (55,5%) eram HIV positivos, 5 (20,0%) eram HIV negativos e 3 (16,7%) apresentavam sorologia desconhecida. Como se pode observar na Tabela 1, 23 (92%) das amostras nas quais foram identificadas espécies de MNT eram de origem pulmonar (escarro, lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal).

Genotipagem de *M. avium*

Dezoito cepas de *M. avium* foram analisadas pelo método MIRU-VNTR com oito loci; 16 (88,9%) foram classificadas em cepas órfãs e 2 foram agrupadas, formando assim o único conglomerado (Figura 2). Como mostra detalhadamente a Tabela 2, foram identificados 17 padrões INMV previamente desconhecidos e um padrão conhecido (INMV 78).

Os valores da diversidade alélica nas amostras analisadas foram calculados para cada locus e são apresentados na Tabela 3. Os loci X3, 25, 10 e 32 foram altamente discriminatórios ($h \geq 0,6$); X3 e 10 foram os mais polimórficos, com oito alelos diferentes cada.

DISCUSSÃO

O aumento da incidência de infecções por MNT nos casos de suspeita de tuberculose é um enorme desafio na prática clínica. Dentre as possíveis explicações para o aumento do número de casos desse tipo estão a

Tabela 1. Características dos pacientes infectados por micobactérias não tuberculosas.

Paciente	Idade	Sexo	Sorologia para HIV	Contagem de CD4 (células/mm³)	Espécime clínico	Resultado do sequenciamento
1676	71	F	Positiva	12	Escarro	<i>M. abscessus</i>
1871	67	M	Negativa		Escarro	<i>M. avium</i>
1895	41	M	Positiva	56	LBA	<i>M. avium</i>
1896	58	M	Desconhecida		Escarro	<i>M. avium</i>
1901	69	M	Desconhecida		Escarro	<i>M. abscessus</i>
2006	46	F	Negativa		Escarro	<i>M. abscessus</i>
2091	26	F	Positiva	54	BH	<i>M. avium</i>
3036	37	F	Positiva	183	LBA	<i>M. avium</i>
3145	28	F	Positiva	544	Escarro	<i>M. avium</i>
3168	46	M	Positiva	152	AT	<i>M. avium</i>
3366	49	M	Negativa		Escarro	<i>M. avium</i>
3390	30	F	Positiva	Desconhecida	Escarro	<i>M. avium</i>
3491	54	M	Positiva	22	Escarro	<i>M. gastri</i>
3471	38	M	Positiva	266	Escarro	<i>M. avium</i>
3594	58	M	Desconhecida		Escarro	<i>M. avium</i>
3717	55	M	Desconhecida		Escarro	<i>M. avium</i>
3811	32	M	Positiva	290	Escarro	<i>M. avium</i>
3870	42	M	Positiva	4	Escarro	<i>M. avium</i>
3913	36	F	Negativa		Escarro	<i>M. avium</i>
4111	78	M	Negativa		Escarro	<i>M. avium</i>
4127	59	M	Desconhecida		Escarro	<i>M. kansasii</i>
4161	40	M	Positiva	55	Escarro	<i>M. abscessus</i>
4307	45	M	Negativa		LBA	<i>M. abscessus</i>
4425	46	M	Positiva	153	GC	<i>M. avium</i>
4695	37	M	Negativa		Escarro	<i>M. avium</i>

F: feminino; M: masculino; *M.*: *Mycobacterium*; LBA: lavado broncoalveolar; BH: biópsia hepática; AT: aspirado traqueal; e GC: gânglio cervical.

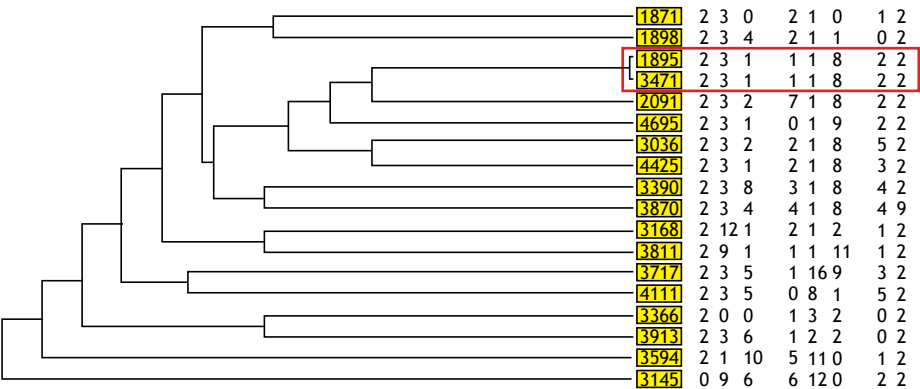


Figura 2. Vínculos epidemiológicos entre pacientes.

melhora da capacidade diagnóstica dos laboratórios e o aumento do conhecimento a respeito de infecções desse tipo em contextos clínicos.⁽¹⁸⁾ No presente estudo, MNT foram identificadas em 7,5% das culturas positivas em pacientes com suspeita de tuberculose. Esse resultado é consistente com os de outros estudos, nos quais MNT foram identificadas em 4-10% das culturas positivas nesses pacientes.⁽¹⁹⁻²¹⁾

Outros estudos mostraram que a prevalência de MNT é maior em homens e em indivíduos com mais de 40

anos de idade (72% e 68%, respectivamente).^(22,23) Além disso, 92% das MNT são isoladas em espécimes respiratórios e, portanto, indivíduos com idade avançada poderiam ser mais suscetíveis a infecções respiratórias causadas por MNT.⁽¹⁹⁾

É importante notar que a incidência de infecção por MNT pode ser 9,7 vezes maior em pacientes infectados pelo HIV, especialmente naqueles com contagem de células CD4 < 100 células/mm³.⁽²⁴⁾ Estudos recentes realizados no Brasil relataram que *M. avium* é a espécie

Tabela 2. Padrões de 18 cepas de *Mycobacterium avium* avaliadas pelo método *mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem-repeat*.

Paciente	Loci de interesse no método MIRU-VNTR								Padrão INMV
	292	X3	25	47	3	7	10	32	
	Número de repetições em tandem								
1871	2	2	1	3	1	2	0	0	Ainda não listado
1895	2	1	2	3	1	2	1	8	Ainda não listado
1896	2	2	0	3	1	2	4	1	Ainda não listado
2091	2	7	2	3	1	2	2	8	Ainda não listado
3036	2	2	5	3	1	2	2	8	Ainda não listado
3366	2	1	0	0	3	2	0	2	Ainda não listado
3390	2	3	4	3	1	2	8	8	Ainda não listado
3471	2	1	2	3	1	2	1	8	Ainda não listado
3594	2	5	1	1	11	2	10	0	Ainda não listado
3717	2	1	3	3	16	2	5	9	Ainda não listado
3811	2	1	1	9	1	2	1	11	Ainda não listado
3870	2	4	4	3	1	9	4	8	Ainda não listado
3913	2	1	0	3	2	2	6	2	Ainda não listado
4695	2	0	2	3	1	2	1	9	Ainda não listado
4425	2	2	3	3	1	2	1	8	78*
3145	0	6	2	9	12	2	6	0	Ainda não listado
3168	2	2	1	12	1	2	1	2	Ainda não listado
4111	2	0	5	3	8	2	5	1	Ainda não listado

MIRU-VNTR: *mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem-repeat*; INMV: MAC-Institut National de la Recherche Agronomique Nouzilly MIRU-VNTR; e *M.*: *Mycobacterium*. **M. avium* subsp. *paratuberculosis*.

Tabela 3. Diversidade alélica pelo método *mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem-repeat* com oito loci.

N. de alelos	MIRU 292	MIRU X3	MIRU 25	MIRU 47	MIRU 3	MIRU 7	MIRU 10	MIRU 32
0	1	2	3	1			2	3
1		6	4	1	12		6	2
2	17	5	5		1	17	2	3
3		1	2	13	1			
4		1	2				2	
5		1	2				2	
6		1					2	
7		1						
8					1		1	7
9				2		1		2
10							1	
11					1			1
>12				1	2			
Medidas de diversidade								
h	0,104	0,783	0,808	0,456	0,540	0,104	0,820	0,765
PD*	Baixo	Alto	Alto	Mod	Mod	Baixo	Alto	Alto

MIRU: *mycobacterial interspersed repetitive unit*; h: heterozigiosidade; PD: poder discriminatório; e Mod: moderado. *O poder discriminatório é definido, de acordo com a diversidade alélica (heterozigiosidade), como sendo alto ($h > 0,6$), moderado ($h \leq 0,6$) ou baixo ($h < 0,3$).

de MNT mais frequentemente isolada em espécimes respiratórios provenientes de pacientes infectados pelo HIV.^(25,26)

O presente estudo foi realizado em um hospital de referência para pacientes infectados pelo HIV, no Rio Grande do Sul, onde a prevalência de infecção pelo HIV é de 38,3 casos/100.000 habitantes, a segunda maior

entre todos os estados do país.⁽²⁷⁾ Entre os pacientes infectados por MNT, a maioria estava infectada por *M. avium* (72,0%), e 55,5% desses pacientes estavam coinfectados pelo HIV. Essas infecções geram alta morbidade e custos econômicos, pois os tratamentos atuais têm múltiplos efeitos colaterais e uma taxa de cura por intenção de tratamento < 50%.⁽²⁸⁾

No Brasil, os dados disponíveis sugerem que há diferenças regionais na distribuição das espécies de MNT, especialmente nas proporções relativas de MAC e *M. kansasii*. Carneiro et al.⁽²⁵⁾ também constataram que as espécies do MAC são as mais comuns MNT causadoras de infecção respiratória no estado do Rio Grande do Sul. No entanto, em um centro de referência no estado do Rio de Janeiro, *M. kansasii* foi responsável por um terço de todas as infecções por MNT.⁽²⁹⁾ O fato de que o número de pacientes infectados pelo HIV é maior no Rio Grande do Sul do que no Rio de Janeiro é o motivo mais provável da maior prevalência de infecção respiratória causada por MAC no Rio Grande do Sul.⁽²⁹⁾ Sugeriu-se que, além da presença de cofatores como a infecção pelo HIV, fatores do hospedeiro e fatores ambientais interagem de modo a influenciar o risco de doença e a distribuição geográfica da infecção por MNT.

A infecção por *M. avium* pode ter apresentações clínicas e radiológicas indistinguíveis das da tuberculose, dificultando sua diferenciação e diagnóstico. A identificação precisa de espécies de MNT é fundamental porque o manejo e tratamento de pacientes infectados e as ferramentas de controle epidemiológico empregadas devem refletir as espécies de micobactérias isoladas e suas fontes.⁽³⁰⁾

Estudos sobre a epidemiologia de *M. avium* já se basearam em métodos de tipagem, como a análise de RFLP com IS1245 como sonda, e atualmente baseiam-se em métodos de tipagem como o MIRU-VNTR.⁽¹³⁾ Thibault et al.⁽¹²⁾ padronizaram o método MIRU-VNTR usando oito loci para estudar a variabilidade em cepas de *M. avium* provenientes de diferentes hospedeiros e regiões geográficas.

Nos últimos cinco anos, vários genótipos de *M. avium* provenientes de diversos hospedeiros (humanos e animais) foram identificados e registrados em um aplicativo denominado banco de dados MAC-INMV (<http://mac-inmv.tours.inra.fr>).⁽¹²⁾ No presente estudo, descrevemos, pela primeira vez, dezessete padrões que serão posteriormente incluídos no banco de dados. O único padrão que já havia sido descrito foi o INMV 78 (*M. avium* subsp. *paratuberculosis*), previamente isolado em um caprino.⁽³¹⁾ Esse padrão difere dos relatados anteriormente como sendo os mais prevalentes em diferentes partes do mundo (INMV 1 e 2).^(12,32) No entanto, é preciso ter cautela ao usar a subtipagem VNTR porque ela pode superestimar ou subestimar a relação entre as cepas em virtude da instabilidade de alguns elementos repetitivos no genoma.⁽³³⁾

Apesar da ampla aceitação do método MIRU-VNTR, é muitas vezes difícil comparar os resultados de diferentes estudos nos quais o método é usado, em virtude da falta de padronização. Esses estudos envolvem diversos hospedeiros (tais como animais bovinos, caprinos e ovinos), loci (tais como 7, 8, 16 e 20) e metodologias.^(32,34,35) No entanto, oito loci

específicos (292, X3, 25, 47, 3, 7, 10 e 32) são os mais usados no método MIRU-VNTR e apresentam alto poder discriminatório.^(12,36)

No presente estudo, encontramos apenas um conglomerado de cepas, composto por duas cepas de *M. avium*. Parece-nos interessante que os pacientes 1895 e 3471 tenham ocupado o mesmo leito no hospital em um curto período (de 30 dias). Ambos eram HIV positivos e estavam imunodeprimidos, de acordo com a contagem de CD4. O primeiro paciente a ocupar o leito (o paciente 1895) relatou que havia trabalhado no campo e que havia tido contato com aves. Embora haja relatos de que humanos e animais adquiram a infecção por *M. avium* de fontes ambientais,⁽³⁷⁾ a transmissão direta entre animais e humanos não pode ser excluída, porque os perfis genéticos de cepas isoladas em ambos os hospedeiros são semelhantes. Além disso, o solo, a água e biofilmes podem ser importantes fontes de transmissão de *M. avium* em virtude de sua capacidade de sobreviver por um longo período (200-600 dias) nesses ambientes.⁽³⁶⁻³⁸⁾

No tocante à diversidade alélica, alguns loci foram altamente discriminatórios e devem ser priorizados para a rápida diferenciação de cepas de *M. avium*. De acordo com um estudo anterior,⁽³⁹⁾ X3 é um dos loci mais discriminatórios, assim como o são os loci 3 e 10, embora os dois últimos tenham sido descritos como sendo menos adequados para tipagem. Os sete loci apresentaram baixa diversidade alélica (0,104), o que é consistente com os achados de outro estudo.⁽⁴⁰⁾

No presente estudo, *M. avium* foi a MNT mais frequentemente identificada nas culturas positivas de casos com suspeita de tuberculose. Além disso, a infecção pelo HIV foi a principal causa predisponente para doenças infecciosas por MNT.

Pelo que sabemos, este foi o primeiro estudo no qual o método MIRU-VNTR com oito loci foi usado como ferramenta para avaliar a diversidade clonal de cepas de *M. avium* isoladas em seres humanos no extremo sul do Brasil. Observamos alta diversidade clonal, com apenas um conglomerado (composto por duas cepas). Vale notar que as duas cepas do conglomerado provieram de pacientes que possuíam um vínculo epidemiológico. Embora não possamos afirmar que havia uma ligação entre esses dois casos, também não podemos descartar essa possibilidade.

Nosso estudo foi limitado pelo pequeno número de cepas de *M. avium* estudadas. No entanto, nossos achados ressaltam a necessidade de implantar a identificação rápida e precisa de MNT em culturas positivas em pacientes com suspeita de tuberculose e de usar ferramentas moleculares para monitorar a diversidade clonal de cepas de *M. avium* e estabelecer possíveis vínculos epidemiológicos.

REFERÊNCIAS

- Varghese B, Memish Z, Abuljadayel N, Al-Hakeem R, Alrabiah F, Al-Hajjaj SA. Emergence of clinically relevant Non-Tuberculous Mycobacterial infections in Saudi Arabia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):e2234. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002234>
- Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis*. 2016;45:123-134. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.03.006>
- Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection

- with nontuberculous mycobacteria: a review. Clin Chest Med. 2015;36(1):13-34. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.002>
4. Yan J, Kevat A, Martinez A, Teese N, Johnson K, Ranganatha S, et al. Investigating transmission of *Mycobacterium abscessus* amongst children in an Australian cystic fibrosis centre. J Cyst Fibros. 2019;S1569-1993(18)30918-4. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.02.011>
5. Bermudez LE, Rose SJ, Everman JL, Ziaie NR. Establishment of a Host-to-Host Transmission Model for *Mycobacterium avium* subsp. hominissuis Using *Caenorhabditis elegans* and Identification of Colonization-Associated Genes. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:123. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00123>
6. Nishiuchi Y, Iwamoto T, Maruyama F. Infection Sources of a Common Non-tuberculous Mycobacterial Pathogen, *Mycobacterium avium* Complex. Front Med (Lausanne). 2017;4:27. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00027>
7. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases [published correction appears in Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(7):744-5. Dosage error in article text]. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
8. Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2016;79(2):74-84. <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.2.74>
9. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(6):665-671. PMID: 20487602
10. Brown-Elliott BA, Phillely JV. Rapidly Growing Mycobacteria. Microbiol Spectr. 2017;5(1):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0027-2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0027-2016>
11. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. Clin Microbiol Rev. 2003;16(2):319-354. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.2.319-354.2003>
12. Thibault VC, Grayon M, Boschirolu ML, Hubbans C, Overduin P, Stevenson K, et al. New variable-number tandem-repeat markers for typing *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis and *M. avium* strains: comparison with IS900 and IS1245 restriction fragment length polymorphism typing. J Clin Microbiol. 2007;45(8):2404-2410. <https://doi.org/10.1128/JCM.00476-07>
13. Guerrero C, Bernasconi C, Burki D, Bodmer T, Telenti A. A novel insertion element from *Mycobacterium avium*, IS1245, is a specific target for analysis of strain relatedness. J Clin Microbiol. 1995;33(2):304-307. PMID: PMC227937.
14. van Soolingen D, de Haas PE, Hermans PW, van Embden JD. DNA fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis*. Methods Enzymol. 1994;235:196-205. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(94\)35141-4](https://doi.org/10.1016/0076-6879(94)35141-4)
15. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. J Clin Microbiol. 1993;31(2):175-178.
16. Adékambi T, Colson P, Drancourt M. rpoB-based identification of nonpigmented and late-pigmented rapidly growing mycobacteria. J Clin Microbiol. 2003;41(12):5699-5708. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.12.5699-5708.2003>
17. Selander RK, Caugant DA, Ochman H, Musser JM, Gilmour MN, Whittam TS. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematics. Appl Environ Microbiol. 1986;51(5):873-884. <https://doi.org/10.1128/AEM.51.5.873-884.1986>
18. Busatto C, Vianna JS, da Silva LV Junior, Ramis IB, da Silva PEA. *Mycobacterium avium*: an overview. Tuberculosis (Edinb). 2019;114:127-134. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.12.004>
19. Hoza AS, Mfinanga SG, Rodloff AC, Moser I, König B. Increased isolation of nontuberculous mycobacteria among TB suspects in Northeastern, Tanzania: public health and diagnostic implications for control programmes. BMC Res Notes. 2016;9:109. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-1928-3>
20. Nasiri MJ, Dabiri H, Darban-Sarokhalil D, Hashemi Shahraki A. Prevalence of Non-Tuberculosis Mycobacterial Infections among Tuberculosis Suspects in Iran: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10(6):e0129073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129073>
21. Nour-Neamatollahie A, Ebrahimzadeh N, Siadat SD, Vaziri F, Eslami M, Sepahi AA, et al. Distribution of non-tuberculosis mycobacteria strains from suspected tuberculosis patients by heat shock protein 65 PCR-RFLP. Saudi J Biol Sci. 2017;24(6):1380-1386. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.02.001>
22. Antonenka U, Hofmann-Thiel S, Turayev L, Esenalieva A, Abdulloeva M, Sahalchik E, et al. Comparison of Xpert MTB/RIF with ProbeTec ET DTB and COBAS TaqMan MTB for direct detection of *M. tuberculosis* complex in respiratory specimens. BMC Infect Dis. 2013;13:280. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-280>
23. Dabó H, Santos V, Marinho A, Ramos A, Carvalho T, Ribeiro M, et al. Nontuberculous mycobacteria in respiratory specimens: clinical significance at a tertiary care hospital in the north of Portugal. J Bras Pneumol. 2015;41(3):292-294. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000005>
24. Procop GW. HIV and mycobacteria. Semin Diagn Pathol. 2017;34(4):332-339. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2017.04.006>
25. Carneiro MDS, Nunes LS, David SMM, Dias CF, Barth AL, Unis G. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil. J Bras Pneumol. 2018;44(2):106-111. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000213>
26. Pedro HSP, Coelho AGV, Mansur IM, Chiou AC, Pereira MIF, Belotti NCU, et al. Epidemiological and laboratorial profile of patients with isolation of nontuberculous mycobacteria. Int J Mycobacteriol. 2017;6(3):239-245. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_87_17
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância à Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS e DSTs. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
28. Thomson RM, Yew WW. When and how to treat pulmonary non-tuberculous mycobacterial diseases. Respiology. 2009;14(1):12-26. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01408.x>
29. de Mello KG, Mello FC, Borge L, Rolla V, Duarte RS, Sampaio EP, et al. Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993-2011. Emerg Infect Dis. 2013;19(3):393-399. <https://doi.org/10.3201/eid1903.120735>
30. Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. Clin Microbiol Rev. 2014;27(4):727-752. <https://doi.org/10.1128/CMR.00035-14>
31. Biet F, Sevilla IA, Cochard T, Lefrançois LH, Garrido JM, Heron I, Juste RA, et al. Inter- and intra-subtype genotypic differences that differentiate *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis strains. BMC Microbiol. 2012;12:264. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-264>
32. Gifford A, Correa Muñoz M, Alvarado Pinedo MF, Vaca R, Morsella C, Fiorentino MA, et al. Molecular typing of Argentinian *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis isolates by multiple-locus variable number-tandem repeat analysis. Braz J Microbiol. 2015;46(2):557-564. <https://doi.org/10.1590/S1517-83824620140283>
33. Ahlstrom C, Barkema HW, Stevenson K, Zadoks RN, Biek R, Kao R, et al. Limitations of variable number of tandem repeat typing identified through whole genome sequencing of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis on a national and herd level. BMC Genomics. 2015;16(1):161. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1387-6>
34. Inagaki T, Nishimori K, Yagi T, Ichikawa K, Moriyama M, Nakagawa T, et al. Comparison of a variable-number tandem-repeat (VNTR) method for typing *Mycobacterium avium* with mycobacterial interspersed repetitive-unit-VNTR and IS1245 restriction fragment length polymorphism typing. J Clin Microbiol. 2009;47(7):2156-2164. <https://doi.org/10.1128/JCM.02373-08>
35. Leão C, Canto A, Machado D, Sanches IS, Couto I, Viveiros M, et al. Relatedness of *Mycobacterium avium* subspecies hominissuis clinical isolates of human and porcine origins assessed by MLVA. Vet Microbiol. 2014;173(1-2):92-100. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.06.027>
36. Castellanos E, de Juan L, Domínguez L, Aranaz A. Progress in molecular typing of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis. Res Vet Sci. 2012;92(2):169-179. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.05.017>
37. Halstrom S, Price P, Thomson R. Review: Environmental mycobacteria as a cause of human infection. Int J Mycobacteriol. 2015;4(2):81-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.03.002>
38. Cook KL, Britt JS. Optimization of methods for detecting *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in environmental samples using quantitative, real-time PCR. J Microbiol Methods. 2007;69(1):154-160. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2006.12.017>
39. Radomski N, Thibault VC, Karoui C, Cruz K, Cochard T, Gutiérrez C, et al. Determination of genotypic diversity of *Mycobacterium avium* subspecies from human and animal origins by mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeat and IS1311 restriction fragment length polymorphism typing methods. J Clin Microbiol. 2010;48(4):1026-1034. <https://doi.org/10.1128/JCM.01869-09>
40. Rindi L, Buzzigoli A, Medici C, Garzelli C. High phylogenetic proximity of isolates of *Mycobacterium avium* subsp. hominissuis over a two decades-period. Infect Genet Evol. 2013;16:99-102. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.01.022>



Apresentação tomográfica da infecção pulmonar na COVID-19: experiência brasileira inicial

Rodrigo Caruso Chate¹ , Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca¹ ,
Rodrigo Bastos Duarte Passos¹ , Gustavo Borges da Silva Teles¹ ,
Hamilton Shoji¹ , Gilberto Szarf¹

1. Grupo de Imagem Cardiorrespiratória,
Departamento de Diagnóstico por
Imagem, Hospital Israelita Albert
Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 19 março 2020.

Aprovado: 19 março 2020.

Trabalho realizado pelo Grupo de Imagem
Cardiorrespiratória, Departamento de
Diagnóstico por Imagem, Hospital Israelita
Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

A doença causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) surgiu no final de 2019 em Wuhan, província de Hubei, na China, e apresentou um crescimento exponencial naquele país, alastrando-se posteriormente para todos os continentes, sendo agora classificada como uma pandemia. Dada a magnitude alcançada, o interesse científico pela doença também tem crescido na literatura mundial, incluindo suas manifestações nos exames de imagem, particularmente na TC. Até o presente momento, não existem séries de casos publicadas no Brasil, motivo pelo qual nosso objetivo foi descrever os achados tomográficos em uma série inicial de doze pacientes.

Descritores: Infecções por coronavírus; Coronavírus; Tomografia computadorizada multidetectoras.

No final de 2019, um novo coronavírus — *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) — foi identificado como agente causador de um surto de pneumonias na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. Foi encontrada uma associação entre os primeiros casos e um mercado local de comida, que vendia animais vivos, onde a maior parte dos pacientes havia estado a trabalho ou em visita.

A disseminação foi rápida, resultando em uma epidemia, cuja forma principal de transmissão passou a ser de pessoa para pessoa, por via respiratória ou após tocar em superfícies contaminadas e, em seguida, nos olhos, nariz ou boca. Essa epidemia se alastrou para outros continentes, e a doença passou a ser chamada de *coronavirus disease 2019* (COVID-19). Desde então, novos casos começaram a ser descritos em outros países, inicialmente em indivíduos que viajaram para a China e em pessoas que tiveram contato com esses, sendo posteriormente documentados surtos relacionados à transmissão local.⁽¹⁻⁴⁾ Atualmente, a doença é considerada uma pandemia.

O espectro da apresentação clínica é amplo, desde assintomáticos até pacientes com doença crítica. A maior parte das infecções pulmonares é leve, porém formas graves ou críticas são também descritas, especialmente em idosos e indivíduos com comorbidades, podendo cursar com dispneia, hipoxemia, grande envolvimento pulmonar nos estudos por imagem, insuficiência respiratória, choque e insuficiência de múltiplos órgãos. A mortalidade estimada na China foi de 2,3%, com a maior parte dos casos fatais tendo ocorrido em pacientes idosos ou com comorbidades (doença cardiovascular, diabetes mellitus, doença pulmonar crônica, hipertensão e câncer).⁽⁵⁾ No

entanto, os índices de mortalidade descritos variam em diferentes populações; na Itália, por exemplo, onde a idade média da população atingida é mais elevada, a mortalidade descrita atualmente é de aproximadamente 5,8%.⁽⁶⁾

A possibilidade de COVID-19 deve ser considerada em pacientes sintomáticos, que nos últimos 14 dias tenham apresentado contato próximo com um caso suspeito ou confirmado de COVID-19, que tenham estado em áreas onde a transmissão disseminada tenha sido documentada, ou que tenham tido potencial exposição por participação em eventos ou por terem estado em locais em que casos de COVID-19 foram descritos. Entre as manifestações clínicas mais comumente descritas, encontram-se febre, fadiga, tosse seca, anorexia, mialgia, dispneia e produção de catarro.⁽⁷⁾

A confirmação diagnóstica se dá a partir da detecção do RNA do SARS-CoV-2 por *reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR, reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa) em material colhido da nasofaringe ou da orofaringe. No entanto, se esse teste for negativo e a suspeita clínica for alta, a recomendação é de que ele seja realizado novamente, inclusive em material obtido de outros sítios respiratórios. Também vale ressaltar o valor de se fazer o teste para outros vírus, que podem se apresentar clinicamente de forma semelhante.

Foram publicados múltiplos artigos relatando os achados tomográficos dessa condição, mesmo em pacientes com resultado de RT-PCR negativo, despertando o interesse em relação ao papel da TC no cenário clínico atual. O Colégio Americano de Radiologia e o Colégio Brasileiro

Endereço para correspondência:

Rodrigo Caruso Chate. Hospital Israelita Albert Einstein, Avenida Albert Einstein, 627/701, CEP 05652-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2151-2452. E-mail: rodrigo.chate@einstein.br

Apoio financeiro: Nenhum.

de Radiologia recomendam que a TC do tórax seja utilizada em pacientes hospitalizados, com sintomas de pneumonia e com indicação clínica específica para tanto; é importante pontuar que ambos não recomendam a utilização da TC para o rastreamento da doença nem como teste de primeira escolha para o diagnóstico de COVID-19.^(8,9)

A TC do tórax pode ajudar no diagnóstico dessa doença, porém não pode isoladamente confirmá-lo nem excluí-lo. Quando utilizada a RT-PCR como referência, a TC do tórax apresenta alta sensibilidade (97%), porém baixa especificidade (25%), dada a sobreposição dos achados com infecções pulmonares de diferentes etiologias.⁽¹⁰⁾

Em relação aos achados tomográficos mais frequentemente observados nos casos de COVID-19, encontram-se as opacidades pulmonares em vidro fosco e, ocasionalmente, consolidações, com distribuição predominantemente periférica, por vezes associadas a reticulado fino (configurando o padrão de pavimentação em mosaico), espessamento vascular e o sinal do halo invertido. São menos frequentes o acometimento central do parênquima ou a presença de nódulos, cavidades, linfonodomegalias ou derrame pleural.⁽¹¹⁻¹³⁾ É aventado que o sinal do halo invertido, descrito por alguns autores, indique a possibilidade de pneumonia em organização como um dos mecanismos de lesão pulmonar.^(14,15)

O objetivo do presente estudo foi descrever os principais achados tomográficos da primeira série de casos brasileira de COVID-19. Nesta experiência brasileira inicial, reunindo os 12 primeiros pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (por

RT-PCR) submetidos a TC do tórax em nosso serviço, as características tomográficas observadas foram: opacidades em vidro fosco, em 12 pacientes (100%); pavimentação em mosaico, em 7 (58%); consolidação alveolar, em 4 (33%); sinal do halo invertido, em 1 (8%); e derrame pleural, em 1 (8%). Nódulos, cavidades e linfonodomegalias não foram identificados em nossa amostra.

Com relação à distribuição dos achados, observamos envolvimento de ambos os pulmões em 11 pacientes (92%) e predomínio periférico em 9 pacientes (75%); as alterações acometiam principalmente os lobos inferiores em 8 pacientes (67%); eram multilobares e relativamente difusas em 3 pacientes (25%); e predominavam no lobo inferior esquerdo em 1 paciente (8%).

A Figura 1 ilustra um caso típico e demonstra o padrão de comportamento evolutivo dos achados, enquanto a Figura 2 demonstra não somente as principais alterações da doença, como também outro achado possível (pequeno derrame pleural), embora relativamente incomum.

Pelo fato de as opacidades em vidro fosco representarem o principal achado de imagem da doença, a radiografia de tórax tem um papel menos importante na avaliação por imagem, uma vez que a sensibilidade do método para a detecção desse tipo de opacidade é baixa. No entanto, naturalmente, a radiografia pode ser útil no acompanhamento de pacientes internados, inclusive em UTIs, por ser um exame amplamente disponível, rápido e de baixo custo, que possibilita um monitoramento, embora menos

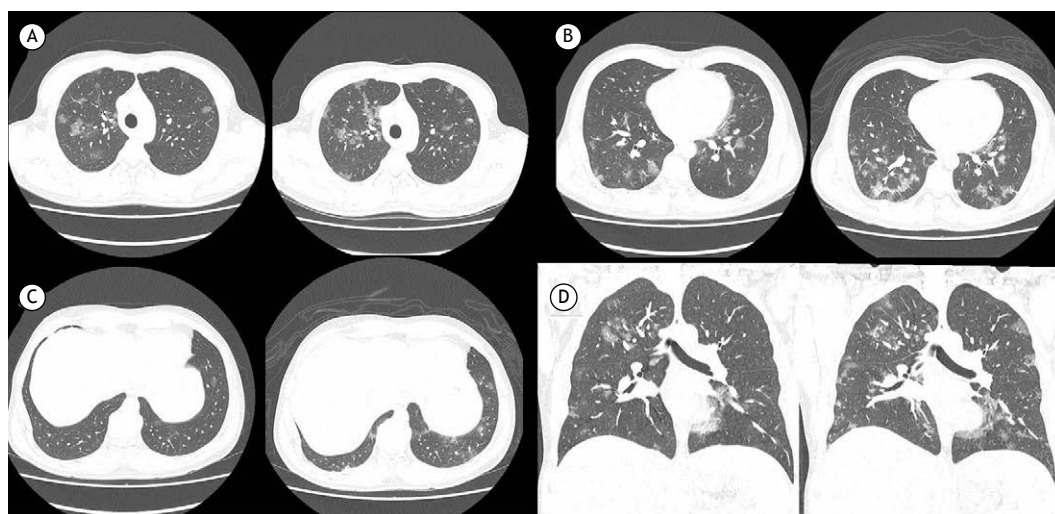


Figura 1. Cortes axiais (em A a C) e reformatações coronais (em D) da TC de tórax de um homem de 44 anos com quadro clínico sugestivo de COVID-19 (febre, dor de garganta e tosse seca frequente), demonstrando o padrão mais frequentemente descrito: numerosas opacidades em vidro fosco, associadas a fino reticulado e espessamento de septos interlobulares (pavimentação em mosaico), multifocais bilaterais, envolvendo vários lobos pulmonares, com distribuição predominantemente periférica no parênquima, um pouco mais extensas nas regiões posteriores dos lobos inferiores. Esse paciente teve RT-PCR positiva para COVID-19 no dia da realização da primeira TC (imagens à esquerda em cada quadro) e foi internado. Realizou-se uma TC de controle três dias depois (imagens à direita em cada quadro) devido à manutenção dos picos febris e da tosse seca, que demonstrou aumento do número e da extensão das opacidades pulmonares.

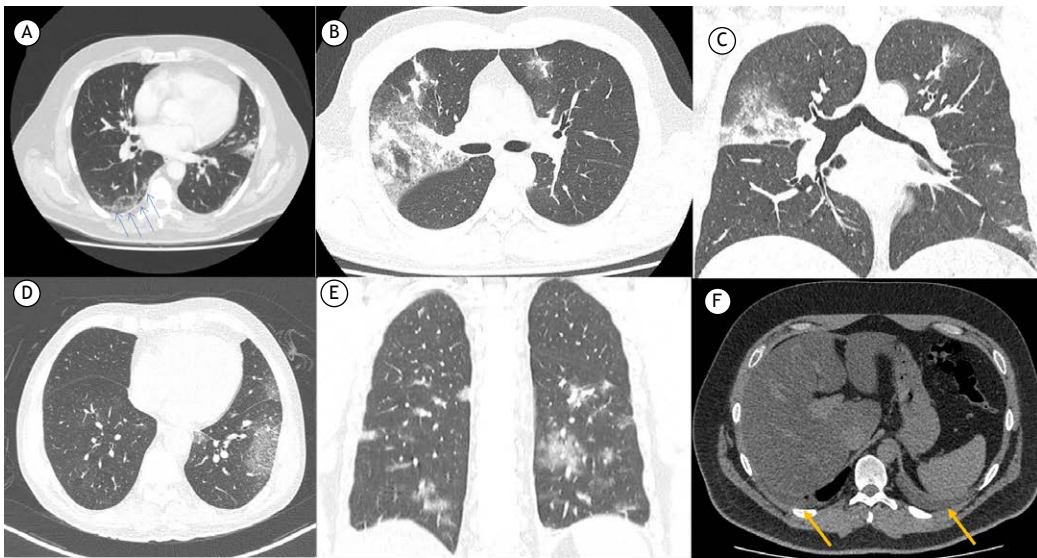


Figura 2. Cortes tomográficos de pacientes diferentes exemplificando o espectro de achados de COVID-19 em nossa casuística. Em A, paciente masculino de 61 anos apresentando opacidades em vidro fosco periféricas e posteriores nos lobos inferiores (setas azuis no lobo inferior direito), além de outro foco de opacificação do parênquima na língua. Em B e C, paciente masculino de 41 anos com extensas opacidades em vidro fosco com espessamento de septos interlobulares e flocos reticulados (pavimentação em mosaico) no lobo superior direito, além de outros pequenos focos esparsos nos lobos superior e inferior do pulmão esquerdo. Em D, paciente masculino de 85 anos com opacidades em vidro fosco, associadas a flocos reticulados e espessamento de alguns septos interlobulares, com maior extensão na periferia do lobo inferior esquerdo, mas também presentes na língua e, de forma mais discreta, no lobo inferior direito. Em E e F, paciente masculino de 42 anos apresentando opacidades em vidro fosco e discretos focos de consolidação bilaterais, predominando nas regiões mais posteriores dos lobos inferiores. Esse paciente apresentava, ainda, mínimo derrame pleural bilateral (setas), achado relativamente incomum em pacientes com COVID-19. Adicionalmente, foram identificados sinais sugestivos de esteatose hepática.

refinado, mais frequente (às vezes diário) da extensão do envolvimento pulmonar na doença.

Foi demonstrado que indivíduos assintomáticos podem apresentar achados pulmonares (dissociação clínico-radiológica), porém com menor frequência que os pacientes sintomáticos e, geralmente, com menor extensão do acometimento e predomínio de opacidades em vidro fosco. Pacientes sintomáticos, por sua vez, apresentam mais frequentemente achados pulmonares, com predomínio de consolidações e maior extensão do acometimento parenquimatoso.⁽¹⁶⁾

Apesar da variedade de apresentações, evolutivamente, de forma geral, tem sido descrito que, nos primeiros 4 dias após o início dos sintomas, predomina o padrão de opacidades em vidro fosco. Entre o 5º e o 8º dias, há um aumento da extensão do acometimento pulmonar, com o aparecimento de pavimentação em mosaico e consolidações. Entre o 9º e o 13º dias, quando costuma ocorrer o pico dos achados tomográficos, nota-se o predomínio de consolidações e, após o 14º dia a partir do início dos sintomas, começa a ocorrer a reabsorção das consolidações, o padrão de pavimentação em mosaico tende a regredir, porém podem persistir opacidades em vidro fosco.⁽¹⁷⁾ A resolução dos achados costuma ser relativamente lenta, estendendo-se por aproximadamente 30 dias, sendo descritas alterações cicatriciais no parênquima pulmonar.

As principais características tomográficas identificadas nos 12 primeiros pacientes brasileiros avaliados em nosso serviço são muito semelhantes às que vem sendo descritas na literatura, incluindo, fundamentalmente, opacidades em vidro fosco multifocais bilaterais, por vezes associadas a reticulados finos de permeio (pavimentação em mosaico), geralmente envolvendo vários lobos pulmonares e com distribuição predominantemente periférica no parênquima. A baixa incidência de derrame pleural e a ausência de outros achados, como linfonomegalias, nódulos e lesões escavadas, estão de acordo com a experiência internacional recente.⁽¹⁰⁻¹⁷⁾

Ainda que os achados tomográficos mais frequentes na COVID-19 se sobreponham aos observados em infecções pulmonares causadas por outros agentes (particularmente outros vírus), e que o diagnóstico definitivo deva idealmente ser realizado mediante a utilização da RT-PCR, dada a magnitude alcançada pela doença nos últimos meses, classificada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde, é fundamental que clínicos e radiologistas estejam familiarizados com as formas mais comuns de apresentação por imagem da COVID-19, assim como com a evolução esperada dos achados, de modo que possam contribuir para a identificação mais precoce dos casos e, consequentemente, redução das consequências e da taxa de mortalidade da doença.

REFERÊNCIAS

1. National Health Commission of the People's Republic of China [homepage on the Internet]. Beijing: The Commission; c2020 [updated 2020 Jan 23; cited 2020 Mar 16]. New coronavirus cases rise to 571 in Chinese mainland [about 9 screens]. Available from: http://en.nhc.gov.cn/2020-01/23/c_76004
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2020 [updated 2020 Jan 21; cited 2020 Mar 16]. Novel Coronavirus – Republic of Korea (ex-China) [about 4 screens]. Available from: <https://www.who.int/csr/don/21-january-2020-novel-coronavirus-republic-of-korea-ex-china/en/>
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [homepage on the Internet]. Solna, Sweden: ECDC; c2020 [updated 2020 Mar 16; cited 2020 Mar 16]. Geographical distribution of 2019-nCoV cases. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
4. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC; c2020 [updated 2020 Mar 16; cited 2020 Mar 16]. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) in the US. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html>
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
6. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.4031. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020;e201585. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
8. American College of Radiology (ACR) [homepage on the Internet]. Reston, VA: ACR; c2020 [cited 2020 Mar 16]. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
9. Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) [homepage on the Internet]. São Paulo: CBR; c2020 [cited 2020 Mar 16]. Recomendações de uso de métodos de imagem para pacientes suspeitos de infecção pelo COVID-19. [Adobe Acrobat document, 4p.]. Available from: https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2020/03/CBR_Recomenda%C3%A7%C3%B5es-de-uso-de-m%C3%A9todos-de-imagem_16-03-2020.pdf
10. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *Radiology*. 2020;200642. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
11. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *Radiology*. 2020;200823. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>
12. Ng M-Y, Lee EY, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1):e200034. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200034>
13. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202–207. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>
14. Kong W, Agarwal PP. Chest Imaging Appearance of COVID-19 Infection. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1):e200028. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200028>
15. Wu Y, Xie YL, Wang X. Longitudinal CT Findings in COVID-19 Pneumonia: Case Presenting Organizing Pneumonia Pattern. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1):e200031. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200031>
16. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, Kunishima N, Watanabe S, Suzuki Y, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 17]. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2) <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200110>
17. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. *Radiology*. 2020;200370. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>



Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia baseado na metodologia GRADE

1. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
2. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
5. Universidade Católica de Brasília, Brasília (DF) Brasil.
6. Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
7. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
8. Hospital Geral Roberto Santos, Salvador (BA) Brasil.
9. Instituto de Pesquisa. Hospital do Coração, São Paulo (SP) Brasil.
10. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE) Brasil.
11. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
12. Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.
13. Universidade de Brasília – UnB – Brasília (DF) Brasil.
14. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
15. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
16. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC) Brasil.
17. Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR) Brasil.

Recebido: 20 dezembro 2019.

Aprovado: 12 janeiro 2020.

Trabalho realizado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília (DF) Brasil.

José Baddini-Martinez^{1,2}, Juliana Ferreira³, Suzana Tanni⁴, Luis Renato Alves¹, Benedito Francisco Cabral Junior⁵, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho³, Talita Jacon Cezare⁴, Claudia Henrique da Costa⁶, Marcelo Basso Gazzana⁷, Sérgio Jezler⁸, Ronaldo Adib Kairalla³, Leticia Kawano-Dourado⁹, Mariana Silva Lima¹⁰, Eliane Mancuzo¹¹, Maria Auxiliadora Carmo Moreira¹², Marcelo Palmeira Rodrigues¹³, Silvia Carla Sousa Rodrigues¹⁴, Adalberto Sperb Rubin¹⁵, Rogério Lopes Rufino⁶, Leila John Marques Steidle¹⁶, Karin Storrer¹⁷, Bruno Guedes Baldi³

RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma de pneumopatia intersticial crônica fibrosante de causa desconhecida, que acomete preferencialmente homens idosos, com história atual ou pregressa de tabagismo. Mesmo sendo uma doença incomum, ela assume grande importância devido a sua gravidade e prognóstico reservado. Nas últimas décadas, diversas modalidades terapêuticas farmacológicas foram investigadas para o tratamento dessa doença, de tal modo que conceitos clássicos vêm sendo revisados. O objetivo destas diretrizes foi definir recomendações brasileiras baseadas em evidências em relação ao emprego de agentes farmacológicos no tratamento da FPI. Procurou-se fornecer orientações a questões de ordem prática, enfrentadas pelos clínicos no seu cotidiano. As perguntas PICO (acrônimo baseado em perguntas referentes aos Pacientes de interesse, Intervenção a ser estudada, Comparação da intervenção e *Outcome* [desfecho] de interesse) abordaram aspectos relativos ao uso de corticosteroides, N-acetilcisteína, tratamento medicamentoso do refluxo gastroesofágico, inibidores dos receptores da endotelina, inibidores da fosfodiesterase-5, pirfenidona e nintedanibe. Para a formulação das perguntas PICO, um grupo de especialistas brasileiros atuantes na área foi reunido, sendo realizada uma extensa revisão bibliográfica sobre o tema. As revisões sistemáticas com meta-análises previamente publicadas foram analisadas quanto à força das evidências compiladas e, a partir daí, foram concebidas recomendações seguindo a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. Os autores acreditam que o presente documento represente um importante avanço a ser incorporado na abordagem de pacientes com FPI, objetivando principalmente favorecer seu manejo, e pode se tornar uma ferramenta auxiliar na definição de políticas públicas relacionadas à FPI.

Descritores: Fibrose pulmonar idiopática; Abordagem GRADE; Fibrose pulmonar/terapia medicamentosa; Guia de prática clínica.

INTRODUÇÃO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma de pneumopatia intersticial crônica fibrosante, de causa desconhecida, restrita aos pulmões, que acomete preferencialmente homens idosos, com história atual ou pregressa de tabagismo.⁽¹⁻⁵⁾ Do ponto de vista histológico, a FPI se caracteriza pelo padrão de pneumonia intersticial usual que, atualmente, pode ser inferido com grau de certeza satisfatório em casos de apresentação radiológica típica em TCAR.⁽¹⁻⁵⁾ Mesmo sendo uma doença incomum,

a FPI assume grande importância clínica devido à sua gravidade. Ainda que a história natural da doença possa variar e seja difícil firmar previsões prognósticas precisas para um determinado paciente, a mediana de sobrevivência desses pacientes, sem tratamento, é de apenas 2,9 anos.⁽⁶⁾

Nas últimas décadas, diversas modalidades terapêuticas farmacológicas, com variados mecanismos de ação, foram investigadas para o tratamento dessa doença, com um número substancial de estudos resultando em desfechos negativos.⁽⁷⁻³⁶⁾ Apesar disso, novos fármacos

Endereço para correspondência:

José Baddini-Martinez. Avenida Bandeirantes, 3900, CEP 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
Tel.: 55 16 3602-2531. E-mail: baddini@fmrp.usp.br
Apoio financeiro: Nenhum.

têm mostrado benefícios para o tratamento da FPI e alguns deles já estão disponíveis no mercado para essa indicação.

O objetivo das presentes diretrizes foi definir recomendações baseadas em evidências em relação ao emprego de agentes farmacológicos no tratamento da FPI. Procurou-se fornecer orientações a questões de ordem prática, enfrentadas pelos clínicos no seu cotidiano. Para tanto, foi feita uma extensa revisão bibliográfica sobre o tema, seguindo a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).⁽³⁷⁾ Vale ressaltar que, até o momento, não existe nenhum estudo brasileiro publicado que tenha utilizado metodologia semelhante à empregada aqui sobre o assunto.

METODOLOGIA

O desenvolvimento das diretrizes se iniciou com a formação do grupo de coordenadores, o qual incluiu dois reconhecidos especialistas no tema e duas especialistas em metodologia. Pneumologistas familiarizados com o cuidado de pacientes com FPI, atuantes em diversas regiões do Brasil, foram convidados a integrar o comitê de especialistas. Todos os envolvidos no processo assinaram formulários declarando seus conflitos de interesses ([Quadro S1](#), material suplementar: http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=73).

Em reunião presencial, realizada em setembro de 2017 na cidade de São Paulo (SP), foram definidos os objetivos do projeto e optou-se pelo emprego

da metodologia GRADE e por priorizar perguntas relacionadas apenas ao tratamento farmacológico da FPI. Em seguida, os especialistas receberam materiais escritos e vídeos de treinamento relativos à realização de cada um dos passos da metodologia GRADE.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

Os especialistas formularam perguntas relacionadas ao tratamento farmacológico de pacientes portadores de FPI no formato PICO (acrônimo baseado em perguntas referentes aos Pacientes de interesse, Intervenção a ser estudada, Comparação da intervenção e *Outcome* [desfecho] de interesse). Por meio de um processo de votação on-line do grau de importância, sete perguntas e seus respectivos desfechos mais pontuados foram selecionados. Os desfechos foram classificados pelo grau de importância, levando-se em conta a perspectiva de pacientes com FPI, de acordo com a metodologia GRADE, em pouco importantes, importantes ou críticos ([Quadro 1](#)).

Uma bibliotecária realizou buscas por artigos publicados em inglês nos bancos de dados PubMed e EMBASE, seguindo metodologia padronizada, sob supervisão das metodologistas ([Quadro S2](#)). A estratégia de busca se concentrou em artigos envolvendo revisões sistemáticas com meta-análises, empregando-se palavras-chave pré-estabelecidas, cobrindo um período igual ou inferior a 10 anos, a partir da data máxima de inclusão (novembro de 2018). Optou-se por uma estratégia pragmática de busca de meta-análises prontas, ao invés da busca de ensaios clínicos e posterior realização de meta-análises.

Após a seleção preliminar dos artigos, as metodologistas avaliaram separadamente os manuscritos pelos seus

Quadro 1. Questões e respectivos desfechos selecionados para a confecção dessas diretrizes.

Questões	Desfechos críticos	Desfechos importantes	Desfechos pouco importantes
1. Devemos recomendar o uso de nintedanibe para pacientes com FPI?	Mortalidade Queda da CVF Número de exacerbações	Qualidade de vida	Eventos adversos
2. Devemos recomendar o uso de pirfenidona para pacientes com FPI?	Mortalidade Queda da CVF Número de exacerbações	Qualidade de vida	Eventos adversos
3. Devemos recomendar o uso de inibidores da fosfodiesterase-5 para pacientes com FPI?	Mortalidade	Qualidade de vida Dispneia	—
4. Devemos recomendar o uso de antagonistas de receptores da endotelina para pacientes com FPI?	Mortalidade Queda da CVF	—	Eventos adversos
5. Devemos recomendar o tratamento medicamentoso antirrefluxo gastroesofágico para pacientes com FPI?	Mortalidade Queda da CVF Número de exacerbações Número de internações	—	—
6. Devemos recomendar o uso de N-acetilcisteína para pacientes com FPI?	Mortalidade Queda da CVF	—	—
7. Devemos recomendar o uso de corticosteroides para pacientes com FPI?	Mortalidade Queda da CVF	—	—

FPI: fibrose pulmonar idiopática.

títulos e resumos para decidir quais seriam incluídos nas diretrizes. Em caso de discordância, houve discussões para a obtenção de consenso. A próxima etapa envolveu a análise qualitativa das publicações selecionadas em sua íntegra, feita pelas duas metodologistas separadamente. Novamente, em caso de discordância, houve discussões entre as metodologistas até que um consenso sobre a inclusão ou exclusão dos artigos fosse alcançado. Em seguida, os artigos selecionados foram avaliados pelos coordenadores especialistas separadamente, sendo avaliada a concordância para a inclusão ou exclusão das publicações das análises. Os motivos de exclusão dos artigos foram registrados conforme as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e estão apresentados no material suplementar (Figuras S1 a S7).⁽⁴¹⁾

Em seguida, foram preparadas tabelas com os resumos das evidências para cada pergunta, de acordo com metodologia GRADE, empregando-se o programa GRADEpro GDT (McMaster University, Hamilton, ON, Canadá; Tabelas S1 a S7).⁽⁴²⁾ A qualidade das evidências de cada meta-análise incluída, em função de cada desfecho analisado, foi classificada em alta, moderada, baixa ou muito baixa (Quadro 2).

A qualidade da evidência foi reduzida em um ou dois níveis quando identificados riscos de viés, evidências indiretas, inconsistências, imprecisões e vieses de publicação. Por outro lado, a qualidade foi elevada se apresentasse forte associação, ausência de vieses de confusão plausíveis, indicação de associação dose-resposta ou quando vieses de confusão plausíveis conhecidos pudessem estar reduzindo o efeito (Quadro 3). Na metodologia GRADE, a qualidade dos estudos determina o grau de confiança e certeza do efeito estimado da intervenção sobre os desfechos selecionados separadamente.⁽⁴⁰⁾

Em setembro de 2019, o Comitê Coordenador reuniu-se presencialmente com os especialistas na cidade de São Paulo para a revisão dos resultados e de todas as tabelas contendo os resumos de evidências. Os membros presentes revisaram as tabelas, e correções foram feitas quando apropriadas.

Recomendações foram feitas para cada pergunta, a partir dos desfechos críticos, seguindo a metodologia GRADE (Quadro 4). Em situações nas quais não houve consenso, foram realizadas votações, cujos resultados foram registrados (Quadro S3). As recomendações podiam ser fortes ou condicionais.⁽⁴⁰⁾ Foi empregado o termo “nós recomendamos” para recomendações fortes

Quadro 2. Interpretação da qualidade de evidência segundo o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.^a

Qualidade da evidência	Implicações	Exemplos
Alta ⊕⊕⊕⊕	É improvável que pesquisas futuras alterem a confiança no efeito estimado; estamos confiantes de que podemos esperar um efeito muito semelhante na população para a qual a recomendação se destina	Ensaios randomizados sem limitações graves Estudos observacionais bem executados, com efeito muito grande
Moderada ⊕⊕⊕○	É provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante na confiança no efeito estimado e possam alterar essa estimativa	Ensaios randomizados com limitações graves Estudos observacionais bem executados, com efeito grande
Baixa ⊕⊕○○	É provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante na confiança no efeito estimado e provavelmente alterem essa estimativa	Ensaios randomizados com limitações muito graves Estudos observacionais sem forças especiais ou limitações importantes
Muito baixa ⊕○○○	Qualquer estimativa de um efeito é muito incerta	Ensaios randomizados com limitações muito graves e resultados inconsistentes Estudos observacionais com graves limitações Observações clínicas não sistemáticas (por exemplo, séries ou relatos de caso)

^aAdaptado do Ministério da Saúde do Brasil.⁽³⁷⁾

Quadro 3. Fatores que podem afetar a qualidade da evidência.^a

Qualidade da evidência	Situações em que a graduação pode ser reduzida	Situações em que a graduação pode ser elevada
• Alta	• Risco de viés	• Forte associação, sem fatores de confusão plausíveis
• Moderada	• Evidência indireta	• Evidência de dose-resposta
• Baixa	• Inconsistência	• Fatores de confusão plausíveis conhecidos reduzindo efeitos
• Muito baixa	• Imprecisão	
	• Viés de publicação	

^aAdaptado de Guyatt et al.⁽³⁸⁾

e “nós sugerimos” para recomendações condicionais. Fatores que influenciaram a força da recomendação incluem o equilíbrio de benefícios vs. consequências indesejáveis, a qualidade geral da evidência, valores e preferências dos pacientes, assim como custos e uso de recursos.

Para a confecção do manuscrito, partes do texto foram divididas entre todos os participantes, que as retornaram aos coordenadores especialistas após prazos determinados. A versão preliminar das diretrizes foi então editada e enviada para todos os participantes do processo, para correções e sugestões, em processo iterativo. O texto definitivo, em sua forma integral, é de responsabilidade de todos os indivíduos listados como autores. As sete perguntas, com suas evidências, recomendações e comentários, estão descritas a seguir.

PERGUNTA 1: DEVEMOS RECOMENDAR O USO DE NINTEDANIBE PARA PACIENTES COM FPI?

O fármaco nintedanibe foi inicialmente desenvolvido como um inibidor dos receptores de VEGF e de FGF, visando sua aplicação em doenças oncológicas.⁽⁴³⁾ Entretanto, como a substância inibe os receptores de PDGF, essa foi também investigada como terapia para a FPI.⁽⁴³⁾ O nintedanibe inibe, de modo competitivo, as tirosinoquinases, o que justifica seu amplo potencial de ações, tais como interferir na proliferação e migração de miofibroblastos e fibroblastos, assim como na deposição de matriz extracelular. Evidências mais recentes indicam que o nintedanibe ainda pode reduzir a produção do TGF- β , inibir a formação de redes de fibrinas de colágeno e estimular a produção da proteína D do surfactante.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

Um estudo clínico de fase II e dois estudos clínicos de fase III avaliaram os efeitos do uso de nintedanibe na dose-alvo de 150 mg duas vezes ao dia, por 52 semanas, no ritmo de queda da CVF.^(27,28) Baseados nos resultados observados nesse desfecho primário,

órgãos reguladores americanos aprovaram o uso da medicação para pacientes com FPI.⁽⁴⁷⁾ Nas doses recomendadas para o tratamento da FPI, os efeitos adversos mais comuns do fármaco estão relacionados com o trato gastrointestinal, particularmente diarreia de intensidade variável que, nos estudos clínicos originais, acometeu aproximadamente 62% dos participantes que utilizaram a medicação.⁽²⁸⁾

Evidências

Empregando-se a metodologia descrita, foram selecionadas da literatura seis revisões sistemáticas com meta-análises (Figura S1).⁽⁴⁸⁻⁵⁵⁾ Ainda que nem todas tenham analisado exatamente os mesmos conjuntos de desfechos, na sua totalidade, elas apontam para um efeito terapêutico benéfico do nintedanibe nos pacientes com FPI em comparação a placebo (Tabela S1).

Quanto ao desfecho crítico mortalidade, não foi observado um efeito estatisticamente significativo (OR = 0,70; IC95%: 0,45-1,09), com qualidade de evidência moderada.⁽⁴⁸⁾

No tocante ao desfecho crítico queda da CVF, o nintedanibe mostrou-se benéfico, com OR estimada para quedas maiores que 10% de 0,61 (IC95%: 0,48-0,78), com qualidade da evidência alta.⁽⁴⁸⁾

Finalmente, em relação ao terceiro desfecho crítico, o nintedanibe mostrou eficácia quanto à queda do número de exacerbações agudas (OR = 0,50; IC95%: 0,31-0,79), com qualidade da evidência moderada.⁽⁵⁴⁾

Recomendação

Para pacientes com FPI, nós sugerimos usar nintedanibe (recomendação condicional; qualidade de evidência moderada).

Comentários

As meta-análises disponíveis incluíram apenas ensaios clínicos controlados, duplo-cegos e randomizados. Portanto, os resultados obtidos se

Quadro 4. Implicações das recomendações do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.^a

Público-alvo	Recomendação forte		Recomendação condicional	
	Recomendamos	Não recomendamos	Sugerimos	Não sugerimos
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	A maioria dos indivíduos não desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número aceitaria essa recomendação	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo, considerável número não aceitaria essa recomendação	A maioria dos indivíduos não desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo, considerável número aceitaria essa recomendação
Profissionais da saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada		O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas poderão ser apropriadas para cada paciente e ajudá-lo a tomar uma decisão consistente com os seus valores e preferências	
Gestores	A recomendação pode ser adotada como política de saúde na maioria das situações		É necessário um debate substancial e envolvimento das partes interessadas	

^aAdaptado de Guyatt et al.⁽³⁹⁾ e Andrews et al.⁽⁴⁰⁾

aplicam, primariamente, a pacientes que preencham os mesmos critérios de seleção desses estudos. Esses estudos não incluíram pacientes com FPI muito inicial (DLCO $\geq$ 80%) ou muito avançada (CVF $<$ 50% do previsto e/ou DLCO $<$ 30%). Portanto, os efeitos do fármaco nesses dois grupos de pacientes ainda não estão bem caracterizados. Além disso, com base nos artigos selecionados, não se pode determinar a eficácia e segurança do fármaco em longo prazo, uma vez que a duração máxima dos estudos incluídos aqui foi de 52 semanas.

A recomendação feita implica que usar esse fármaco é a conduta certa a ser tomada em 50-95% dos casos.⁽⁴²⁾ O clínico deve reconhecer que diferentes escolhas podem ser apropriadas para diferentes pacientes e que compete a ele ajudar pacientes e familiares a tomar decisões consistentes com seus valores e preferências (Quadro 4).⁽³⁷⁻⁴²⁾ A presente recomendação não leva em conta análises de custos e aspectos de fármaco-economia.

PERGUNTA 2: DEVEMOS RECOMENDAR O USO DE PIRFENIDONA PARA PACIENTES COM FPI?

A pirfenidona é um fármaco que tem ação anti-inflamatória e antifibrótica que atua nos receptores de TNF- α e TGF- β , bem como na modulação da oxidação celular.⁽⁵⁶⁾ Em última análise, o fármaco inibe a proliferação de fibroblastos com consequente redução da síntese e deposição de colágeno.⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾

O potencial terapêutico do fármaco foi demonstrado inicialmente por meio de dois ensaios clínicos pequenos, que o compararam com placebo.^(16,20) Posteriormente, outros três estudos se destacaram pela maior homogeneidade dos critérios de inclusão e desfechos, incluindo a avaliação de queda de mais de 10% da CVF em 52 semanas.^(25,26) Esses três estudos, em análise combinada, demonstraram uma redução da queda de CVF, em percentual do previsto, com a dose-alvo de 2.403 mg/dia, assim como a redução do risco de progressão da doença. Nos cinco ensaios clínicos, os eventos adversos foram mais comuns no grupo que recebeu pirfenidona, relacionando-se principalmente à pele (*rash* e fotossensibilidade) e ao trato gastrointestinal (náuseas, dispepsia e perda de apetite).

Evidências

Foram selecionadas nove revisões sistemáticas com meta-análises que compararam pirfenidona em relação a placebo (Figura S2).^(55,60-65) As meta-análises incluídas avaliaram diversos desfechos, incluindo mortalidade, sobrevida livre de progressão, exacerbação aguda, declínio funcional, variação na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DT6) e eventos adversos, apontando para um efeito terapêutico favorável da medicação e um perfil de segurança aceitável.

A Tabela S2 resume a qualidade das evidências dos artigos selecionados para a questão relacionada à

pirfenidona. O tratamento com pirfenidona demonstrou reduzir a mortalidade — risco relativo (RR) = 0,53; IC95%: 0,32-0,88 — com qualidade de evidência moderada.^(61,62) Da mesma forma, a medicação mostrou-se eficaz em reduzir a queda de CVF $>$ 10% (RR = 0,64; IC95%: 0,50-0,83).^(61,62) Quando avaliado o desfecho redução do número de exacerbações agudas, não foi observado efeito estatisticamente significativo (RR = 0,59; IC95%: 0,19-1,84), com qualidade de evidência baixa.^(61,62)

Recomendação

Para pacientes com FPI, nós sugerimos usar pirfenidona (recomendação condicional; qualidade de evidência baixa).

Comentários

As revisões sistemáticas e meta-análises disponíveis que avaliaram o uso da pirfenidona em pacientes com FPI incluíram apenas ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos. Os resultados obtidos se aplicam a pacientes que preenchem os mesmos critérios de inclusão desses estudos, ou seja, aqueles com doença de grau leve a moderada. Os estudos em questão não incluíram pacientes com FPI com alteração funcional muito inicial (DLCO $\geq$ 90%) ou muito avançada (CVF $<$ 50% do previsto ou DLCO $<$ 30%), ou ainda com idade superior a 80 anos. Portanto, os efeitos da pirfenidona nesses subgrupos de pacientes não estão completamente estabelecidos. Adicionalmente, com base nos resultados encontrados, não se pode determinar o impacto do fármaco em termos de eficácia e segurança em longo prazo, uma vez que a duração máxima dos estudos incluídos foi de 72 semanas.

A recomendação determinada implica que usar a pirfenidona é a conduta correta a ser feita em 50-95% dos casos.⁽⁴²⁾ O clínico deve reconhecer que as escolhas necessitam ser individualizadas e que pacientes e seus familiares devem ser auxiliados a tomar decisões de acordo com seus princípios e preferências (Quadro 4).⁽³⁷⁻⁴²⁾ A presente recomendação não leva em conta análises de custos e aspectos de fármaco-economia.

PERGUNTA 3: DEVEMOS RECOMENDAR O USO DE INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5 PARA PACIENTES COM FPI?

Os inibidores da fosfodiesterase-5 (iFD-5) estabilizam o monofosfato de guanosina cíclico, segundo mensageiro do óxido nítrico, o que leva à vasodilatação pulmonar.⁽⁶⁶⁾ A vasodilatação produzida pelo fármaco parece ter preferência pelo tecido pulmonar bem ventilado, o que poderia melhorar a relação ventilação-perfusão e as trocas gasosas em pacientes com FPI.⁽⁶⁶⁾ Além disso, a hipertensão pulmonar é um achado comum em pacientes com FPI, associando-se a maior morbidade e mortalidade.⁽⁶⁷⁾ Os iFD-5 disponíveis no mercado são sildenafil, tadalafil e vardenafil; porém, somente o sildenafil foi testado em pacientes com FPI.

Três estudos clínicos, sendo apenas dois deles randomizados, avaliaram o efeito do sildenafil em pacientes com FPI avançada.⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾ O desfecho primário utilizado sempre foi a mudança na DT6, a qual não foi atingida em nenhuma das investigações. O tratamento com sildenafil também não exibiu impacto sobre as taxas de exacerbações e mortalidade.

Evidências

Em função da metodologia empregada, duas revisões sistemáticas com meta-análises foram selecionadas (Figura S3 e Tabela S3). Uma delas não encontrou evidências de que o uso de sildenafil possa trazer alívio da dispneia em pacientes com FPI (risco relativo não estimável, nível de evidência muito baixo) ou melhore a qualidade de vida em pacientes com FPI (risco não estimável, nível de evidência muito baixo).⁽⁷¹⁾ A outra meta-análise, que usou metodologia de rede (*network meta-analysis*) avaliou o efeito do tratamento com sildenafil sobre a mortalidade em pacientes com FPI, observando que as taxas de óbitos no grupo tratado e no grupo placebo foram de 2,9% e de 8,5%, respectivamente.⁽⁵⁵⁾ Contudo, o valor de OR = 0,84 não atingiu significância estatística (IC95%: 0,31-2,41).

Recomendação

Para pacientes com FPI, nós sugerimos não usar iFD-5 (recomendação condicional; qualidade de evidência moderada).

Comentários

O desfecho crítico selecionado pelos especialistas dessas diretrizes para essa questão foi a mortalidade. Em relação a esse parâmetro, os manuscritos selecionados não mostraram benefícios significantes do uso de iFD-5. O mesmo foi verdade para dois desfechos classificados como importantes: dispneia e qualidade de vida. Vale ressaltar que outras diretrizes para tratamento da FPI confeccionadas por diferentes sociedades médicas também não recomendam o uso de iFD-5 (sildenafil) para esse grupo de pacientes.^(4,72,73) Além disso, um ensaio clínico randomizado, publicado após a conclusão das análises dos manuscritos selecionados para as presentes diretrizes, que comparou o uso da associação nintedanibe e sildenafil com o uso de nintedanibe isoladamente em pacientes com FPI e DLCO < 35% do valor previsto, não encontrou diferenças significantes quanto aos desfechos qualidade de vida e dispneia.⁽³⁴⁾ Uma análise pré-especificada do subgrupo de pacientes com disfunção ventricular direita, publicada em separado, também não demonstrou impacto em variáveis relevantes.⁽⁷⁴⁾

PERGUNTA 4: DEVEMOS RECOMENDAR O USO DE ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DA ENDOTELINA PARA PACIENTES COM FPI?

Embora a patogênese da FPI não esteja completamente elucidada, a endotelina-1, potente vasoconstritor e fator de crescimento, já foi relacionada ao processo

fibroproliferativo da doença.⁽⁷⁵⁾ As endotelinas exibem potente atividade proliferativa sobre células mesenquimais e podem induzir diferenciação celular, aumentando a síntese e a deposição de componentes da matriz extracelular, bem como sua contratilidade.⁽⁷⁵⁾ A partir de tais elementos, estudos clínicos foram realizados com antagonistas de receptores da endotelina, visando a redução do processo fibrótico.

Dois ensaios clínicos avaliaram a eficácia do uso de bosentana em comparação a placebo em pacientes com FPI. Não foram detectados efeitos significativos do fármaco sobre o desfecho primário, DT6, nem sobre o ritmo de progressão da doença, qualidade de vida ou intensidade da dispneia.^(18,22,76)

O efeito da macitentan sobre o ritmo de queda da CVF em pacientes com FPI, em comparação com placebo, também não foi significativo.⁽²⁴⁾ Finalmente, um estudo que investigou os efeitos da ambrisentana em pacientes com FPI, em comparação com placebo, foi interrompido precocemente quando uma análise interina mostrou que os pacientes tratados com ambrisentana exibiram mais frequentemente critérios de progressão funcional e maior número de internações respiratórias.⁽²³⁾

Evidências

De acordo com a metodologia proposta, dois artigos de revisão com meta-análises foram selecionados (Figura S4). Ambos abordavam resultados individuais para bosentana, macitentan e ambrisentana.^(48,55) Nenhum dos fármacos investigados mostrou efeitos significantes em relação ao desfecho crítico mortalidade nem quanto ao desfecho efeitos adversos (Tabela S4).

Recomendação

Para pacientes com FPI, nós recomendamos não usar antagonistas de receptores da endotelina (recomendação forte; baixa qualidade de evidência).

Comentários

Além de as evidências disponíveis não apontar para efeitos significantes em desfechos clínicos relevantes, há sugestões de que, em particular, o uso da ambrisentana possa se associar com efeitos deletérios. É pouco provável que novos estudos venham a ser realizados com tal classe de fármacos em pacientes com FPI no futuro.

PERGUNTA 5: DEVEMOS RECOMENDAR O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ANTIRREFLUXO GASTROESOFÁGICO PARA PACIENTES COM FPI?

O refluxo gastroesofágico (RGE) é altamente prevalente nos pacientes com FPI e, apesar de não haver evidências de uma relação causal até o momento, a aspiração crônica é considerada um fator de risco para a progressão e exacerbação da doença.⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾ A importância das microaspirações do conteúdo gástrico na patogenia da doença ainda não está estabelecida;

entretanto, há descrições de casos anedóticos de estabilização e de melhora clínica e funcional em pacientes com FPI após o tratamento farmacológico e/ou cirúrgico do RGE.^(80,81) Diretrizes internacionais recentes sugerem o uso de terapia antiácida regular para todos os pacientes com FPI, mas com muito baixa qualidade da evidência.^(3,4)

Todos os estudos que avaliaram os possíveis efeitos da terapia farmacológica anti-RGE em pacientes com FPI foram observacionais, a maioria com dados extraídos dos braços placebo de ensaios clínicos voltados para a investigação de outros fármacos.⁽⁸²⁻⁸⁶⁾ Até o momento, não existem na literatura ensaios clínicos com desenho e número adequado de voluntários que avaliem o uso rotineiro de fármacos voltados ao tratamento de RGE em pacientes com FPI, independentemente de referirem sintomas ou não.⁽⁸⁷⁾

Evidências

De acordo com a metodologia empregada para a confecção das presentes diretrizes, não foi possível selecionar artigos adequados para a confecção de recomendações acerca do tratamento medicamentoso para RGE em pacientes com FPI (Figura S5 e Tabela S5).

Recomendação

Para pacientes com FPI, não temos evidências suficientes para recomendar ou não recomendar o uso de tratamento farmacológico anti-RGE.

Comentários

Os estudos que avaliaram os possíveis efeitos da terapia farmacológica anti-RGE em pacientes com FPI utilizaram pacientes randomizados para o grupo placebo de ensaios clínicos testando outros fármacos para FPI.⁽⁸²⁻⁸⁶⁾ Essa estratégia fica sujeita a um enorme viés de seleção, pois não é possível saber porque a terapia farmacológica anti-RGE havia sido prescrita e, portanto, tais pacientes podem não representar a população de pacientes com FPI como um todo. Novos ensaios clínicos controlados e randomizados sobre a terapia anti-RGE são necessários para uma adequada elucidação dos seus efeitos em pacientes com FPI. Visto que a terapia farmacológica anti-RGE pode estar associada a potenciais efeitos adversos, a indicação desse tratamento deve ser avaliada individualmente, devendo ser considerada em pacientes que apresentem sintomas sugestivos ou confirmados de RGE por exames complementares.

PERGUNTA 6: DEVEMOS RECOMENDAR O USO DE N-ACETILCISTEÍNA PARA PACIENTES COM FPI?

A N-acetilcisteína (NAC) é um fármaco precursor da glutatona, antioxidante hidrossolúvel presente na maioria das células do organismo.⁽⁸⁸⁾ Uma possível contribuição do estresse oxidativo na progressão da FPI fez com que estudos fossem desenvolvidos no sentido de avaliar se o uso desse fármaco poderia restaurar os

níveis pulmonares de glutatona.^(88,89) Dessa forma, a NAC poderia retardar a evolução da doença.

Um estudo multicêntrico, duplo cego e placebo controlado avaliou o uso de NAC oral em associação a corticosteroide e azatioprina comparado com placebo.⁽¹¹⁾ Os participantes que receberam a combinação de NAC, azatioprina e corticosteroide tiveram redução significativa do ritmo de queda da CVF e da DLCO.⁽¹¹⁾ Por outro lado, estudos utilizando monoterapia com NAC por via inalatória ou oral, comparada a placebo, não demonstraram diferenças significativas na evolução da função pulmonar ou de outros desfechos clínicos.⁽⁹⁰⁻⁹²⁾

Evidências

Foram selecionadas cinco revisões sistemáticas com meta-análises que compararam o uso de NAC vs. placebo quanto à mortalidade, e outra que avaliou a redução no ritmo de queda da CVF no tratamento da FPI (Figura S6 e Tabela S6).^(48,55)

O uso de NAC não reduziu a mortalidade em pacientes com FPI em relação ao uso de placebo (OR = 0,84; IC95%: 0,20-4,50).⁽⁵⁴⁾ Quanto à redução do ritmo de queda da CVF em 12 meses, não foi possível estimar o efeito do fármaco em relação ao placebo devido ao grau de heterogeneidade e elevado risco de viés nos estudos selecionados para a meta-análise.⁽⁴⁸⁾

Recomendação

Para pacientes com FPI, nós sugerimos não usar N-acetilcisteína (recomendação condicional; baixa qualidade de evidência).

Comentários

A ausência de efeitos na redução da mortalidade e a dificuldade de se estimar algum efeito positivo de NAC em relação à redução do ritmo de queda da CVF tornam pouco provável que o fármaco tenha alguma ação benéfica na evolução da FPI. Há sugestões de que as respostas dos pacientes com FPI ao uso de NAC possam ser influenciadas por polimorfismos do gene *TOLLIP*.⁽⁹³⁾ Contudo, tais aspectos ainda precisam ser mais bem esclarecidos para que se obtenham conclusões robustas.

PERGUNTA 7: DEVEMOS RECOMENDAR O USO DE CORTICOSTEROIDES PARA PACIENTES COM FPI?

Hipóteses clássicas relacionadas com a patogênese da FPI especulavam que a doença se iniciaria por um processo de natureza inflamatória, com papel decisivo das citocinas pró-inflamatórias liberadas pelos macrófagos alveolares.^(94,95) Nesse contexto, o uso de corticosteroides teria potencial benéfico na evolução clínica de pacientes com FPI. Entretanto, a hipótese atualmente mais aceita na patogênese da doença consiste em uma agressão e dano epitelial alveolar seguidos de liberação de mediadores pró-fibróticos, com reparação anormal, proliferação miofibroblástica e deposição de colágeno, sem inflamação evidente.⁽⁹⁶⁾

Quadro 5. Resumo das recomendações para o tratamento medicamentoso da fibrose pulmonar idiopática.

Questão	Recomendação	Grau de recomendação	Qualidade da evidência
1. Devemos recomendar o uso de nintedanibe para pacientes com FPI?	Sugerimos o uso	Condicional	Moderada
2. Devemos recomendar o uso de pirfenidona para pacientes com FPI?	Sugerimos o uso	Condicional	Baixa
3. Devemos recomendar o uso de inibidores da fosfodiesterase-5 para pacientes com FPI?	Sugerimos não usar	Condicional	Moderada
4. Devemos recomendar o uso de antagonistas de endotelina para pacientes com FPI?	Recomendamos não usar	Forte	Baixa
5. Devemos recomendar o tratamento medicamentoso antirrefluxo para pacientes com FPI?	Ausência de recomendação Ausência de estudos passíveis de seleção		
6. Devemos recomendar o uso de N-acetilcisteína para pacientes com FPI?	Sugerimos não usar	Condicional	Baixa
7. Devemos recomendar o uso de corticosteroides para pacientes com FPI?	Ausência de recomendação Ausência de estudos passíveis de seleção		

FPI: fibrose pulmonar idiopática.

O conceito atual de FPI foi estabelecido em 2000 e, desde então, nenhum ensaio clínico controlado foi realizado envolvendo monoterapia com corticosteroides nessa população de pacientes.⁽¹⁾

Evidências

No período de revisão bibliográfica pré-estabelecido para o presente estudo, não foi possível localizar nenhuma revisão sistemática ou meta-análise que tenha avaliado os efeitos do uso de monoterapia com corticosteroides, em comparação a placebo, no tratamento de FPI (Figura S7 e Tabela S7).

Recomendações

Para pacientes com FPI, nós não temos evidências suficientes para recomendar ou não recomendar o uso de corticosteroides.

Comentários

Embora não existam evidências quanto ao uso de corticosteroides, é pouco provável que estudos sejam realizados com esses fármacos em pacientes com FPI, devido à patogenia não inflamatória da doença, havendo, portanto, pouca possibilidade de sucesso terapêutico. A presente recomendação diz respeito a pacientes com FPI em fase estável. A possível indicação de corticosteroides em pacientes com exacerbação aguda da doença não foi analisada nas presentes diretrizes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um resumo com as recomendações para o tratamento farmacológico da FPI está apresentado no Quadro 5.

Embora ainda não haja um fármaco com capacidade curativa da FPI, as presentes diretrizes sugerem que nintedanibe e pirfenidona sejam considerados para o tratamento da doença (recomendação condicional). As evidências indicam que tais agentes antifibróticos são, de fato, as únicas opções de tratamento farmacológico capazes de induzir uma redução do declínio funcional na FPI. Ambos reduzem o ritmo de

queda da CVF, que é um preditor forte e independente de mortalidade da doença. Entretanto, é fundamental que sejam avaliadas as peculiaridades de cada caso na indicação ou não de algum desses fármacos, incluindo a gravidade do acometimento funcional, a presença de comorbidades, o uso de outros fármacos passíveis de interações, potenciais eventos adversos, custos e, principalmente, os anseios dos pacientes e de seus familiares. Deve-se reforçar ainda que os fármacos antifibrosantes nintedanibe e pirfenidona não foram comparados entre si em nossas diretrizes, de modo que não se pode determinar a superioridade de um sobre o outro. Adicionalmente, não foi avaliado o uso combinado desses fármacos.

Apesar de a prevalência de RGE ser alta na FPI, com base no presente documento, não há evidências suficientes para se estabelecer o papel do tratamento rotineiro dessa comorbidade nesse grupo de pacientes. Mais uma vez, as decisões deverão ser tomadas em função das características clínicas de cada caso.

A ausência de dados confiáveis também não permite que sejam realizadas recomendações acerca do emprego de corticosteroides em FPI. Isso não implica que a referida categoria de fármacos não possa vir a ser empregada em outras formas de doenças intersticiais pulmonares, tais como sarcoidose, bronquiolite proliferativa, etc.

Sobre os outros fármacos investigados, sugere-se não utilizar iFD-5 ou NAC (recomendação condicional), e há recomendação forte para não se prescrever antagonistas de receptores da endotelina para pacientes com FPI.

Deve ser enfatizado que a abordagem não farmacológica da FPI, incluindo suplementação de oxigênio, reabilitação pulmonar, imunizações e transplante pulmonar, não foi contemplada na elaboração dessas diretrizes. Deve-se enfatizar ainda que as diretrizes em questão se aplicam apenas a pacientes com FPI, de modo que os resultados não podem ser extrapolados para aqueles com doenças pulmonares fibrosantes de outras etiologias.

Acreditamos que o documento em questão represente uma importante ferramenta a ser incorporada na abordagem de pacientes com FPI, objetivando principalmente favorecer o seu manejo, bem como auxiliando na definição de políticas públicas relacionadas à doença.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Luana Campos a busca dos artigos nas bases de dados selecionadas e à Diretoria da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia o apoio dado para a confecção dessas diretrizes.

REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):646-664. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00>
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-748. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-04OGL>
4. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 1;192(5):644. Dosage error in article text]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3-e19. <https://doi.org/10.1164/rccm.1925erratum>
5. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol*. 2012;38(3):282-291. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000300002>
6. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE Jr, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):963-967. https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-12_Part_1-200506210-00005
7. Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino R. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):454-466. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000000152>
8. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med* 2000 Feb 17;342(7):524]. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1264-1269. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910213411703>
9. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2004;350(2):125-133. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030511>
10. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9685):222-228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60551-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60551-1)
11. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2229-2242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042976>
12. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-1977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113354>
13. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):88-95. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-031AOC>
14. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2093-2101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401739>
15. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1061-1069. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9805017>
16. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):1040-1047. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-571OC>
17. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):948-955. <https://doi.org/10.1164/rccm.200709-1446OC>
18. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):75-81. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-732OC>
19. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):604-610. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0964OC>
20. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):821-829. <https://doi.org/10.1183/09031936.00005209>
21. Malouf MA, Hopkins P, Snell G, Glanville AR; Everolimus in IPF Study Investigators. An investigator-driven study of everolimus in surgical lung biopsy confirmed idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011;16(5):776-783. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.01955.x>
22. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):92-99. <https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1874OC>
23. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2014 May 6;160(9):658]. *Ann Intern Med*. 2013;158(9):641-649. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003>
24. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J; MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1622-1632. <https://doi.org/10.1183/09031936.00104612>
25. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
26. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1172]. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
27. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079-1087. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103690>
28. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):782]. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>

29. Raghu G, Brown KK, Collard HR, Cottin V, Gibson KF, Kaner RJ, et al. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):22-32. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30421-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30421-0)
30. Rosas JO, Goldberg HJ, Collard HR, El-Chemaly S, Flaherty K, Hunninghake GM, et al. A Phase II Clinical Trial of Low-Dose Inhaled Carbon Monoxide in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2018;153(1):94-104. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.052>
31. Parker JM, Glaspole IN, Lancaster LH, Haddad TJ, She D, Roseti SL, et al. A Phase 2 Randomized Controlled Study of Talokinumab in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):94-103. <https://doi.org/10.1164/rccm.201704-0784OC>
32. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, et al. Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(22):2299-2307. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.6129>
33. Maher TM, van der Aar EM, Van de Steen O, Allamassey L, Desrivot J, Dupont S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(8):627-635. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30181-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30181-4)
34. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1722-1731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811737>
35. Lukey PT, Harrison SA, Yang S, Man Y, Holman BF, Rashidnasab A, et al. A randomised, placebo-controlled study of omipalisib (PI3K/mTOR) in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1801992. <https://doi.org/10.1183/13993003.01992-2018>
36. Khalil N, Manganas H, Ryerson CJ, Shapera S, Cantin AM, Hernandez P, et al. Phase 2 clinical trial of PBI-4050 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1800663. <https://doi.org/10.1183/13993003.00663-2018>
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - Manual de gradação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
38. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
39. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?. *BMJ*. 2008;336(7651):995-998. <https://doi.org/10.1136/bmj.39490.551019.BE>
40. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719-725. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.03.013>
41. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
42. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [monograph on the Internet]. The GRADE Working Group; 2013 [cited 2019 Jul 1]. Available from: <http://www.guidelinedevelopment.org>
43. Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1434-1445. <https://doi.org/10.1183/09031936.00174914>
44. Rangarajan S, Kurundkar A, Kurundkar D, Bernard K, Sanders YY, Ding Q, et al. Novel Mechanisms for the Antifibrotic Action of Nintedanib. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54(1):51-59. <https://doi.org/10.1165/rccm.2014-0445OC>
45. Knüppel L, Ishikawa Y, Aichler M, Heinzelmann K, Hatz R, Behr J, et al. A Novel Antifibrotic Mechanism of Nintedanib and Pirfenidone. Inhibition of Collagen Fibril Assembly. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;57(1):77-90. <https://doi.org/10.1165/rccm.2016-0217OC>
46. Kamio K, Usuki J, Azuma A, Matsuda K, Ishii T, Inomata M, et al. Nintedanib modulates surfactant protein-D expression in A549 human lung epithelial cells via the c-Jun N-terminal kinase-activator protein-1 pathway. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;32:29-36.
47. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis—FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1189-1191. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1500526>
48. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*. 2016;149(3):756-766. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.013>
49. Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, Scott DA, Clegg AJ, Jones J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:63. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-63>
50. Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016;40:95-103. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.07.009>
51. Fleetwood K, McCool R, Glanville J, Edwards SC, Gsteiger S, Daigl M, et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(3-b Suppl):S5-S16. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s5>
52. Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2015;16:116. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0276-5>
53. Jeldres A, Labarca G. Is nintedanib effective for idiopathic pulmonary fibrosis? *Medwave*. 2017;17(Suppl2):e6918. <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.6918>
54. Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis—a network meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15:37. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0034-y>
55. Rochwerf B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14:18. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0558-x>
56. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;291(1):367-373.
57. Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. *Eur J Pharmacol*. 2002;446(1-3):177-185. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01758-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01758-2)
58. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(1):211-218.
59. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol*. 2008;590(1-3):400-408. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.046>
60. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016;47(1):243-253. <https://doi.org/10.1183/13993003.00026-2015>
61. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136160>
62. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Correction: Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140288 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140288>
63. Ren H, Wang K, Yang H, Gao L. Efficacy and adverse events of pirfenidone in treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Saudi Med J*. 2017;38(9):889-894. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.9.19349>
64. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD003134. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003134.pub2>

65. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):e7]. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):33-41. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30326-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30326-5)
66. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol*. 2006;44(5):372-376. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2006.01.013>
67. King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(5):459-467. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000599>
68. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131(3):897-899. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2101>
69. Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, Bejarano PA, Butrous G, Gómez-Marín O. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2010;188(2):115-123. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9209-8>
70. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz MI, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(7):620-628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002110>
71. Bajwah S, Ross JR, Peacock JL, Higginson IJ, Wells AU, Patel AS, et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic review of the literature. *Thorax*. 2013;68(9):867-879. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202040>
72. Behr J, Günther A, Bonella F, Geißler K, Koschel D, Kreuter M, et al. German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017. *Pneumologie*. 2018;72(2):155-168. <https://doi.org/10.1055/s-0043-123035>
73. Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2018;56(4):268-291. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.03.003>
74. Behr J, Kolb M, Song JW, Luppi F, Schinzel B, Stowasser S, et al. Nintedanib and Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Right Heart Dysfunction. A Prespecified Subgroup Analysis of a Double-Blind Randomized Clinical Trial (INSTAGE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(12):1505-1512. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0488OC>
75. Fonseca C, Abraham D, Renzoni EA. Endothelin in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(1):1-10. <https://doi.org/10.1165/rccm.2009-0388TR>
76. Raghu G, King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Leconte I, et al. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). *Eur Respir J*. 2010;35(1):118-123. <https://doi.org/10.1183/09031936.00188108>
77. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1804-1808. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9804105>
78. Sweet MP, Patti MG, Leard LE, Golden JA, Hays SR, Hoopes C, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(4):1078-1084. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.09.085>
79. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;27(1):136-142. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00037005>
80. Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest*. 2006;129(3):794-800. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.794>
81. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(2):438-446. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.10.014>
82. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1390-1394. <https://doi.org/10.1164/rccm.201101-01380C>
83. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):369-376. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70105-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70105-X)
84. Kreuter M, Spagnolo P, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Bonella F, et al. Antacid Therapy and Disease Progression in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Who Received Pirfenidone. *Respiration*. 2017;93(6):415-423. <https://doi.org/10.1159/000468546>
85. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher TM, Kolb M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):381-389. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00067-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00067-9)
86. Jo HE, Corte TJ, Glaspole I, Grainge C, Hopkins PMA, Moodley Y, et al. Gastroesophageal reflux and antacid therapy in IPF: analysis from the Australia IPF Registry. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0846-2>
87. Dutta P, Funston W, Mossop H, Ryan V, Jones R, Forbes R, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled pilot trial of omeprazole in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2019;74(4):346-353. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212102>
88. Bridgeman MM, Marsden M, MacNee W, Flenley DC, Ryle AP. Cysteine and glutathione concentrations in plasma and bronchoalveolar lavage fluid after treatment with N-acetylcysteine. *Thorax*. 1991;46(1):39-42. <https://doi.org/10.1136/thx.46.1.39>
89. Meyer A, Buhl R, Magnussen H. The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 1994;7(3):431-436. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07030431>
90. Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, et al. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2005;10(4):449-455. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2005.00725.x>
91. Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2012;17(3):467-477. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02132.x>
92. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2093-2101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401739>
93. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, Anstrom KJ, Raghu G, Schwartz DA, et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(12):1475-1482. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1010OC>
94. Reynolds HY, Fulmer JD, Kazmierowski JA, Roberts WC, Frank MM, Crystal RG. Analysis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest*. 1977;59(1):165-175. <https://doi.org/10.1172/JCI108615>
95. Snider GL. Interstitial pulmonary fibrosis. *Chest*. 1986;89(3 Suppl):115S-121S. <https://doi.org/10.1378/chest.89.3.115S>
96. Selman M, King TE, Pardo A; American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):136-151. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00015>



Manejo da tuberculose multirresistente: elementos centrais das recomendações brasileiras

Jaqueline Garcia de Almeida Ballesterio¹ , Juliana Masini Garcia² ,
Valdes Roberto Bollela³ , Antonio Ruffino-Netto⁴ ,
Margareth Maria Pretti Dalcolmo⁵ , Ana Carolina Scarpel Moncaio⁶ ,
Nicoly Sanches Miguel⁷ , Isabela Zaccaro Rigolin⁷ , Pedro Fredemir Palha¹

1. Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
2. Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sirio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.
3. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
4. Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.
5. Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
6. Departamento de Enfermagem, Regional Catalão, Universidade Federal de Goiás, Catalão (GO) Brasil.
7. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Curso de Enfermagem, Universidade de Araraquara, Araraquara (SP) Brasil.

Recebido: 22 agosto 2019.

Aprovado: 26 novembro 2019.

Trabalho realizado na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP) Brasil.

INTRODUÇÃO

A tuberculose resistente a drogas (TB-DR) – tuberculose resistente a drogas utilizadas para o tratamento da tuberculose – representa uma grave ameaça às tentativas de controle da doença em todo o mundo.⁽¹⁾ A tuberculose multirresistente a drogas (TB-MDR) é definida como aquela que apresenta resistência conjunta a rifampicina e isoniazida, enquanto a tuberculose extensivamente resistente a drogas (TB-XDR) é aquela na qual há resistência adicional a uma fluoroquinolona e uma droga injetável de segunda linha; essas são as mais preocupantes formas de tuberculose.⁽²⁾

Outra forma de resistência de grande preocupação se refere à tuberculose resistente à rifampicina (TB-RR), pois aproximadamente 82% desses casos apresentam também resistência à isoniazida.^(3,4) De acordo com a

RESUMO

No Brasil, algumas recomendações têm sido feitas ao longo dos anos em busca de controlar a resistência às drogas antituberculoze, em especial a multirresistência. Tendo em vista a importância dessa normatização, o objetivo do presente estudo foi descrever os elementos centrais dos documentos nacionais, especialmente em relação ao tratamento e acompanhamento dos casos. Entre agosto e outubro de 2018, foi realizada uma pesquisa documental, com busca eletrônica nos sites do Ministério da Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose, JBP e Diário Oficial da União. A coleta de dados ocorreu de forma sistematizada com roteiro construído para esta pesquisa. Os documentos foram publicados entre 2004 e 2018. Foi possível entender e traçar o histórico das medidas de controle da tuberculose multirresistente no Brasil a partir de 2004, com as primeiras publicações referentes à doença, até 2018, quando ocorreu a publicação da segunda edição do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Os conteúdos dos documentos foram analisados e agrupados quanto a definição de caso, critérios diagnósticos, tratamento, condução do tratamento diretamente observado, mecanismos de proteção social aos doentes, ferramentas de informação e organização da assistência. Tal análise permitiu compreender os esforços no sentido da padronização de algumas condutas no território nacional, identificando avanços quanto ao alinhamento com as prerrogativas internacionais (definição de caso, incorporação de tecnologia diagnóstica e esquemas de tratamento); porém, evidenciou-se a necessidade de maior clareza quanto aos mecanismos de proteção social e à organização da assistência no sistema de saúde nacional.

Descritores: Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Organização e administração; Padrões de prática médica; Padrões de prática em enfermagem.

Organização Mundial da Saúde (OMS), foram estimados 558.000 novos casos e 230.000 mortes por TB-MDR/TB-RR globalmente em 2017.⁽¹⁾ Em 2017 no Brasil, foram confirmados laboratorialmente 1.119 casos de TB-MDR/TB-RR, dos quais 746 iniciaram o tratamento, e 26 casos de TB-XDR, todos com o tratamento iniciado.⁽¹⁾

A OMS vem se dedicando para manter um registro sistematizado da ocorrência da TB-DR no mundo,⁽¹⁾ além de traçar objetivos claros para o enfrentamento dessa problemática: prevenir o aparecimento de formas resistentes por meio do tratamento adequado das formas sensíveis, expandir a rede de testagem rápida para a identificação oportuna da resistência, garantir o acesso imediato ao tratamento dos casos de resistência, prevenir a transmissão e garantir o compromisso político e financeiro em relação à TB-DR.⁽¹⁾

Endereço para correspondência:

Jaqueline Garcia de Almeida Ballesterio. Avenida Bandeiras, 3900, CEP 14040-902, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Tel.: 55 16 3315-3381. E-mail: jaqueco@gmail.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). JGAB recebeu bolsa de estudos do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, entre agosto de 2016 e julho de 2017.

No cenário brasileiro, ao longo do tempo, algumas recomendações foram feitas tendo como referência documentos internacionais e a experiência de especialistas brasileiros.⁽⁵⁾ O presente estudo teve como objetivo descrever os elementos centrais presentes nos documentos que nortearam e norteiam a atenção à TB-DR no Brasil, especialmente no que se refere ao tratamento e acompanhamento dos casos.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa documental, subsidiada por documentos oficiais brasileiros que norteiam a atenção à TB-MDR no cenário nacional. Para a busca dos documentos foram consultados os sites do Ministério da Saúde (MS), Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), JBP e Diário Oficial da União. O processo de seleção dos documentos ocorreu entre agosto e outubro de 2018.

Para a realização da revisão junto aos documentos foi elaborado um roteiro tendo por base os resultados de uma revisão integrativa da literatura publicada recentemente⁽⁶⁾ e as diretrizes da OMS voltadas para a atenção à TB-MDR.⁽⁷⁻⁹⁾ Os aspectos abordados foram os seguintes: possibilidade/necessidade de comunicação entre os níveis assistenciais; padronização das condutas quanto a encaminhamentos; atendimento ambulatorial; esquema de retornos; possibilidade/necessidade de apoio social, econômico e emocional aos pacientes em tratamento, assim como formas de operacionalizar tais medidas; possibilidades e envolvimento dos diferentes serviços de saúde com foco no fluxo de pacientes e informações pelo Sistema Único de Saúde; e adoção e recomendação quanto aos esquemas de tratamento medicamentoso.

Os documentos foram lidos na íntegra, e os dados abordados no roteiro foram extraídos por dois pesquisadores independentes e depois comparados. Um dos outros autores realizou o papel de terceiro revisor nos momentos em que havia divergência entre as informações extraídas. Na etapa seguinte os dados foram analisados, agrupados de acordo com os temas e conceitos-chave e sintetizados.

A busca junto às fontes selecionadas resultou nos seguintes documentos analisados: II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose de 2004,⁽¹⁰⁾ Guia de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose Multirresistente de 2007,⁽¹¹⁾ Nota técnica sobre as mudanças no tratamento para tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes de 2009,⁽¹²⁾ III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia de 2009,⁽¹³⁾ Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil de 2011,⁽¹⁴⁾ Nota Informativa do MS nº 9 de 2014,⁽¹⁵⁾ Nota Informativa do MS nº 8 de 2016⁽¹⁶⁾ e Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil de 2018.⁽¹⁷⁾ A apreciação das referências bibliográficas desses documentos propiciou a inclusão de um estudo sobre TB-MDR de 2007,⁽¹⁸⁾ totalizando nove publicações.

A análise permitiu entender e traçar o histórico das medidas de controle da doença no Brasil a partir de 2004, com as primeiras publicações específicas referentes à TB-MDR, até 2018, com a publicação de novo manual.⁽¹⁷⁾ Os principais marcos nesse sentido estão ilustrados na Figura 1.

ANÁLISE DOS DOCUMENTOS

A análise dos documentos resultou na divisão dos resultados em duas categorias, discutidas a seguir.

Histórico do controle da tuberculose multirresistente no Brasil

Em 1979, há um grande marco do controle da tuberculose no Brasil com o estabelecimento do esquema de tratamento de curta duração (6 meses), normatizado pelo PNCT.⁽¹⁹⁾ O esquema básico, denominado esquema 1, de primeira linha, incluía uma fase de ataque com rifampicina, isoniazida e pirazinamida por 2 meses (2RHZ), seguida de uma fase de manutenção com rifampicina e isoniazida por 4 meses (4RH). Esse esquema era indicado para o primeiro tratamento e em casos de abandono antes de se completar 30 dias do tratamento. Nos casos de tratamento após abandono por um tempo de uso maior que 30 dias ou em casos de recidiva era indicado o esquema 1 reforçado, com a introdução de etambutol (2RHZE/4RH). Em casos de meningoencefalite, o tempo do tratamento aumentava para 9 meses com o esquema 2RHZ/7RH. Em casos de falência clínica e bacteriológica ao tratamento, indicava-se o esquema 3 por 12 meses, com estreptomicina, etambutol, pirazinamida e etionamida (3SEEtZ/9EEt).^(5,10,14,20) Contudo, permaneciam nos serviços de saúde os pacientes que não obtinham cura após os tratamentos padronizados, conhecidos como casos crônicos de tuberculose, provavelmente devido à resistência aos medicamentos utilizados.⁽¹⁹⁾

Nos anos de 1980 e no início dos anos 1990, várias experiências nacionais com esquemas alternativos foram adotadas na tentativa de tratar os casos sem resposta às drogas preconizadas.⁽¹⁸⁾ Em 1992, o MS reconheceu a inexistência de dados confiáveis sobre os casos resistentes⁽²⁰⁾ e, em 1994, foram notificados os 2 primeiros casos de TB-MDR no país.⁽¹¹⁾ Portanto, data do início da década de 1990 a necessidade de conceituação e classificação dos casos de resistência no Brasil, para as quais, naquele momento, foram considerados aspectos operacionais e bacteriológicos envolvidos na assistência em nosso contexto, diferindo da definição adotada internacionalmente à época.⁽²¹⁾ Essa iniciativa foi compreendida como um avanço quanto à delimitação do problema no cenário nacional, pois se relacionava à realidade vivida por pacientes e profissionais de saúde. A partir dessa definição, foi realizado um levantamento nacional que revelou, em 1995, a existência de um somatório acumulado de cerca de 1.500 casos de TB-MDR.⁽²⁰⁾

No que se refere ao panorama mais geral dos esforços contra a tuberculose no Brasil, a década de 1990

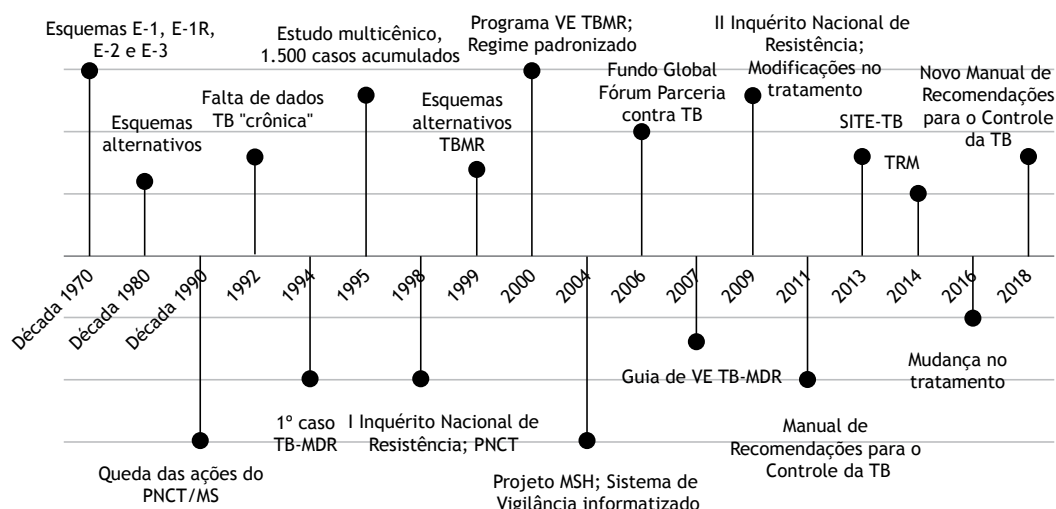


Figura 1. Linha do tempo com os marcos da padronização de condutas relacionadas à tuberculose multirresistente no Brasil. Ribeirão Preto, 2019. PNCT/MS: Plano Nacional de Controle da Tuberculose/Ministério da Saúde; TB: tuberculose; TB-MDR: tuberculose multirresistente a drogas; VE: vigilância epidemiológica; MSH: Management Sciences for Health; SITE-TB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose; e TRM: teste rápido molecular.

foi marcada por graves retrocessos nas políticas de controle à doença, com a desestruturação do PNCT a nível federal e o enfraquecimento das coordenações de programas locais.⁽²²⁾ Todos esses eventos repercutiram negativamente nos resultados e indicadores, o que se somou ao quadro de disseminação da epidemia da aids.⁽²³⁾

Naquele período, houve também um descompromisso mundial com a problemática da tuberculose, marcado internacionalmente pela ocorrência de surtos de TB-MDR nos EUA e a retomada da doença como preocupação nos países desenvolvidos na América do Norte e Europa,⁽²⁰⁾ o qual foi chamado de “ressurgimento da tuberculose” no hemisfério norte. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, a doença sempre foi a “calamidade negligenciada”, “presente e ficante” em nossa história.⁽²³⁾ Contudo, o aumento de desigualdades sociais, a pobreza e a falta de acesso a bens e serviços, assim como o crescimento populacional, com concentração de pessoas nas cidades, e a pandemia da aids pioraram a problemática da doença, o que repercutiu no aumento da resistência da tuberculose às drogas e aos esquemas terapêuticos.⁽²⁴⁾

Frente a esse desafio, em 1995, o Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF) do MS, localizado na cidade do Rio de Janeiro (RJ), organizou um protocolo nacional de tratamento que foi validado por meio de um estudo multicêntrico envolvendo o Instituto Clemente Ferreira, na cidade de São Paulo (SP), o Hospital Sanatório Partenon, em Porto Alegre (RS), e o Hospital Raphael de Paula Souza, também no Rio de Janeiro, que foi conduzido entre 1995 e 1998.⁽¹¹⁾

Em 1998, foi publicado o I Inquérito Nacional de Resistência, desenvolvido entre 1996 e 1997.⁽²⁰⁾ Concomitantemente, ocorreu o registro de todos os fármacos na Agência Nacional de Vigilância em Saúde, a regulamentação da compra de medicamentos e a

produção da maioria dos fármacos utilizados no país por empresas públicas nacionais.⁽²⁴⁾ Além disso, em um contexto mais amplo relacionado às medidas de controle da doença, foi lançado o Programa de Controle da Tuberculose, que abordou a necessidade de se disponibilizar medicamentos antituberculose, incluindo aqueles de esquemas especiais, como os do esquema 3, assim como assegurar o tratamento supervisionado e a vigilância da resistência às drogas.⁽²³⁾

Em 1999, foram publicados no JBP os resultados de um estudo⁽²⁰⁾ sobre a efetividade de esquemas alternativos para TB-MDR, trazendo orientações na busca de padronização nas condutas, nos esquemas, na duração de tratamento e no manejo dos casos e de eventuais surtos, assim como em relação a exames e aspectos operacionais necessários a uma abordagem ampliada e multiprofissional. No ano 2000, o esquema proposto foi validado pelo MS e teve início o Programa de Vigilância Epidemiológica da TB-MDR, notificando casos e consolidando o banco de dados específico para essa condição de saúde.⁽¹¹⁾ A partir daquele momento, o CRPHF passou a fornecer medicamentos para o tratamento de todos os casos de TB-MDR notificados no país.⁽¹¹⁾

Em 2004, foi estabelecido o convênio com o projeto Management Sciences for Health, que possibilitou a continuidade da implementação dos sistemas de vigilância epidemiológica. Esse projeto, em colaboração com o CRPHF, teve como objetivo o aprimoramento do sistema de notificação para o acompanhamento dos casos, permitindo avaliações e pesquisas no banco de dados, então atualizado e informatizado. Além disso, o controle do envio e estoque dos medicamentos era realizado via esse sistema, e houve o fortalecimento e a descentralização do Programa de Vigilância Epidemiológica em TB-MDR, informatizado a partir de então.⁽¹¹⁾ O CRPHF passou a ser uma

referência nacional, responsável pela dispensação de medicamentos, validação dos casos e gestão do Sistema de Informação.⁽¹¹⁾

O convênio com o Management Sciences for Health trouxe também a publicação do Guia de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose Multirresistente.⁽¹¹⁾ Esse guia permitiu a divulgação das recomendações padronizadas para todo o território nacional, incluindo diagnóstico, tratamento medicamentoso, acompanhamento dos casos, prevenção, biossegurança, sistema de informação e recursos humanos. Foram definidas as responsabilidades e competências profissionais e gerenciais dos diversos atores envolvidos na atenção à saúde.^(5,11,19) Destaca-se, ainda, que seu conteúdo foi amplamente divulgado em cursos de atualização sobre TB-MDR, com abrangência em todos os estados brasileiros e no Distrito Federal.⁽¹¹⁾

No ano de 2006, foi aprovado o financiamento do Fundo Global contra a AIDS, Tuberculose e Malária, o qual repercutiu na criação pelo MS do Fórum “Parceria contra a Tuberculose”, que representou uma conquista no controle da doença ao reconhecer oficialmente o papel da participação/mobilização social.^(11,24)

O II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Antituberculose ocorreu entre os anos de 2006 e 2008,⁽¹²⁾ abordando uma amostra brasileira representativa e buscando-se determinar os padrões de resistência aos medicamentos de primeira e segunda linhas, tanto em casos em seguimento ambulatorial quanto em seguimento hospitalar.^(11,25) Seus resultados preliminares apontaram para o aumento da resistência primária tanto à isoniazida (de 4,4% para 6,0%) quanto à rifampicina (de 0,2% para 1,5%) e levaram o PNCT a modificar, ainda em 2009, vários aspectos relacionados ao tratamento no Brasil.^(5,14,19)

Naquele mesmo ano foram publicadas as III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹³⁾ A partir daquele momento, passou a ser adotado o “esquema básico”, que incluiu o etambutol como quarta droga a ser utilizada na fase de ataque do tratamento (para pacientes a partir dos 10 anos de idade), assim como o uso de comprimidos com doses fixas combinadas.^(5,14,19)

Todas as diretrizes relacionadas à doença foram revistas e publicadas no Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil de 2011.⁽¹⁴⁾ Houve determinações específicas para os casos confirmados de resistência e para a detecção precoce dos casos de TB-DR.^(5,14) No entanto, diferentemente do Guia de Vigilância Epidemiológica,⁽¹¹⁾ o Manual⁽¹⁴⁾ trouxe orientações para todas as formas de tuberculose de forma geral, sendo que a resistência às drogas teve suas definições e recomendações descritas em um de seus capítulos. Além disso, o Manual apresentava a definição de casos e esquemas especiais para TB-DR e micobactérias não tuberculosas, assim como do fluxo dos pacientes pelos serviços de saúde e níveis assistenciais, estabelecendo centros de referência secundária e terciária.^(5,14) Em 2013, o Sistema de

Informação foi modificado, passando a ser denominado Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB).⁽²⁶⁾

Em julho de 2014, em todo o território nacional, teve início a implantação do teste rápido molecular (TRM) — Xpert® MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA) — realizado na plataforma GeneXpert®.⁽²⁶⁾ Trata-se de um teste automatizado, baseado em reação em cadeia de polimerase em tempo real, que detecta o DNA do bacilo e mutações que podem conferir resistência à rifampicina em aproximadamente 2 h.^(27,28) A intenção de sua implantação está fundamentada na otimização e redução do tempo para o diagnóstico da tuberculose e a identificação precoce da resistência à rifampicina, condizente com as recomendações da OMS e com os objetivos da estratégia End TB.^(26,29)

A Coordenação Geral do PNCT realizou a elaboração, discussão e validação de novas recomendações junto a especialistas nacionais e internacionais, baseadas nas preconizações da OMS e revisão da literatura. Em 2016, publicou-se uma nota informativa, com alteração do esquema padronizado para TB-MDR.^(7,16) A nota técnica ressaltou, ainda, a necessidade da realização do tratamento diretamente observado (TDO), compartilhado com as equipes de atenção básica para a garantia de seguimento adequado e salientando a importância da notificação dos casos junto ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação e ao SITE-TB.⁽¹⁶⁾

A mais recente modificação no período estudado refere-se ao Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose, divulgado entre os membros da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose em setembro de 2018, sendo publicado em março do ano seguinte.⁽¹⁷⁾ O documento incluiu as recomendações para o diagnóstico, manejo e seguimento dos casos sensíveis e resistentes, apontando inovações quanto à condução dos casos junto às Redes de Atenção à Saúde (RAS).

Medidas empreendidas para o controle da tuberculose multirresistente

O Quadro 1 apresenta os documentos analisados e que subsidiaram a atenção à TB-MDR no contexto brasileiro, com seus títulos, ano de publicação, instituições responsáveis por sua elaboração e/ou divulgação e principais contribuições. Os dados provenientes dos documentos foram selecionados e agrupados segundo as seguintes categorias: definição de caso de TB-MDR, critérios diagnósticos, tratamento, condução do TDO, mecanismos de proteção social aos pacientes, ferramentas de informação e organização da assistência.

Quanto à definição de caso de TB-MDR, até 2004 o Brasil adotava o conceito de falência bacteriológica, conforme mencionado anteriormente. Em 2007, com a publicação do Guia de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose Multirresistente,⁽¹¹⁾ a definição foi qualificada e passou a exigir resultados de um teste de susceptibilidade que demonstrassem resistência a rifampicina e isoniazida e a pelo menos mais um medicamento componente dos esquemas 1 ou 3,

Quadro 1. Identificação das publicações que subsidiaram a atenção à tuberculose multirresistente no contexto brasileiro quanto a título, ano de publicação, instituição responsável pela sua elaboração e/ou divulgação e principais contribuições. Ribeirão Preto (SP), 2019.

Documento (ano de publicação)	Instituição responsável pela elaboração/divulgação	Principais contribuições
II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose (2004) ⁽¹⁰⁾	JBP da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia	Regulamenta as medidas levantadas no I Consenso de TB: TDO como estratégia recomendável para aumentar a adesão, reduzir o abandono, elevar as taxas de cura e intervir na transmissão e no risco de desenvolvimento de resistência. Os componentes da estratégia DOTS são aceitos pelo Ministério da Saúde como viáveis de implantação nas diferentes regiões brasileiras, respeitando as particularidades locais.
Guia de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose Multirresistente (2007) ⁽¹¹⁾	Ministério da Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga	Traz informações específicas sobre a TBMR, como conceitos, manejo do diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos casos, bem como prevenção e recursos humanos necessários. Destacam-se as especificidades das categorias profissionais e o manejo dos sistemas de informação, relatados didaticamente no documento.
Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes (2009) ⁽¹²⁾	Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose	Divulga modificações no sistema de tratamento para TB. A mudança dos esquemas de tratamento cria o “esquema básico” para os casos sensíveis aos fármacos e altera a definição de TBMR no Brasil, a partir daquele momento, em consonância com a OMS.
III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2009) ⁽¹³⁾	JBP da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia	Explicita a necessidade de trabalho conjunto aliando gestores e profissionais da área de saúde, a sociedade e seus segmentos organizados. Aborda a TBMR, com o esquema padronizado para o tratamento, novos medicamentos, indicações cirúrgicas e notificações dos casos.
Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil (2011) ⁽¹⁴⁾	Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose	Aborda a TBMR em um dos seus capítulos trazendo a preconização de condutas para a condução, notificação dos casos e competências dos diferentes níveis assistenciais junto a TBMR.
Nota informativa nº 9 (2014) ⁽¹⁵⁾	Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose	Traz a novidade do TRM para TB e identificação da resistência à rifampicina. Além disso, aborda o status de implementação da Rede de TRM no país.
Nota informativa nº 8 (2016) ⁽¹⁶⁾	Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose	Divulga novas recomendações para o tratamento da TBMR e TBRR. Recomenda que a TBRR seja tratada como TBMR até o resultado do TSA. Ademais, modifica as drogas utilizadas e o tempo de terapia com medicamentos injetáveis.
Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil (2018) ⁽¹⁷⁾	Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose	Aborda a TBMR em um dos seus capítulos trazendo a preconização de condutas para a condução, notificação dos casos e competências dos diferentes níveis assistenciais junto à TBMR. Em outros capítulos traz aspectos nos quais a multirresistência é inserida, como na Rede de Atenção à Saúde.

TB: tuberculose; TDO: tratamento diretamente observado; DOTS: directly observed treatment, short-course; MS: Ministério da Saúde; TB-MDR: tuberculose multirresistente a drogas; OMS: Organização Mundial da Saúde; TRM: teste rápido molecular; TB-RR: tuberculose resistente à rifampicina; e TSA: teste de sensibilidade aos antimicrobianos.

independentemente do esquema de tratamento que estivesse sendo utilizado. Outra possibilidade prevista no guia para definir TB-MDR era a ocorrência de resistência a rifampicina e isoniazida acompanhada de falência bacteriológica comprovada com o esquema 3. Já naquela época, a OMS definia TB-MDR como a doença causada por um bacilo que tivesse resistência apenas a rifampicina e isoniazida. Esse critério foi adotado pelo Brasil em 2011 e continua vigente até os dias de hoje.^(14,17)

Mais recentemente, com o advento dos TRMs, em especial do Xpert® MTB/RIF, outra definição tem ganhado importância na literatura internacional: casos de TB-RR. Os TRMs foram incorporados na Nota Informativa nº 9⁽¹⁵⁾ e reafirmados no Manual de 2018⁽¹⁷⁾ como elemento importante para o diagnóstico desses casos e para o controle da doença no Brasil. O Manual mais recente incorporava também o conceito de “pré-TB-XDR”, quando além da resistência a rifampicina e isoniazida,

há resistência a uma fluoroquinolona ou a uma droga injetável de segunda linha.⁽¹⁷⁾

O critério diagnóstico está intimamente ligado à definição do caso e à confirmação laboratorial da resistência, por meio de cultura do escarro e teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA). A primeira recomendação importante nesse sentido foi encontrada na Nota Técnica de 2009,⁽¹²⁾ com a preconização de cultura com TSA a todos os casos de retratamento, pois, até aquele momento, dependia-se da situação clínico-epidemiológica do caso sob investigação e dos recursos laboratoriais disponíveis.⁽¹³⁾

Em 2014, a Nota Informativa nº 9⁽¹⁵⁾ recomendou a incorporação do TRM nos seguintes casos: triagem da resistência à rifampicina, identificação precoce de falência em pacientes utilizando o esquema básico e diagnóstico de casos novos na população geral e na população vulnerável. No entanto, o uso de TRM não era recomendado para o acompanhamento do tratamento ou para o diagnóstico em casos de retratamento, pois o TRM identifica bacilos vivos e mortos.

No Manual de 2018⁽¹⁷⁾ é estabelecido o algoritmo para o diagnóstico dos casos nos cenários com e sem disponibilidade de TRM, bem como os passos para a investigação diagnóstica e a condução dos casos com divergência entre os resultados pelos diferentes testes. Reafirmou-se a necessidade de realização de cultura de escarro e TSA, e destacou-se, ainda, a necessidade de avaliação especializada em centros de referência terciários acerca dos riscos sociais e clínicos (evolução do caso, tratamentos prévios e curva bacteriológica) para a escolha do esquema de tratamento. Além disso, foi descrito o processo de validação dos casos junto ao SITE-TB por meio da apreciação de um parecer externo.⁽¹⁷⁾

Quanto ao tratamento da TB-MDR, ainda que as evidências apontem para melhores resultados quando há a individualização do regime terapêutico de acordo com o TSA,⁽³⁰⁾ o Brasil optou por padronizar os esquemas medicamentosos devido às dificuldades laboratoriais enfrentadas e vem, desde então, seguindo essa prerrogativa.^(5,11) Os primeiros esquemas padronizados foram produto de um estudo multicêntrico realizado na década de 1990 e validado em 2000 no âmbito nacional.⁽²⁰⁾

A partir daquele momento, os esquemas sofreram algumas modificações, principalmente relacionadas ao uso de drogas injetáveis de primeira escolha e à frequência de sua administração. Até 2016, foi recomendada a periodicidade de uso de droga injetável cinco vezes por semana por 2 meses, seguido por três vezes por semana até o 12º mês de tratamento.⁽¹⁰⁾ Em 2016, tal frequência foi alterada para três vezes por semana por 8 meses. No entanto, a prescrição da melhor forma de tratamento ficava condicionada ao critério clínico e bacteriológico apresentado por cada paciente em terapia medicamentosa.

Quanto a drogas injetáveis, o II Consenso e o Guia para TB-MDR traziam um esquema composto por

amicacina como primeira escolha.^(10,11) Porém, em 2009, quando foram alterados os esquemas de tratamento como um todo, o uso de estreptomicina como droga injetável passou a ser recomendado, reservando a amicacina para ser usada em sua impossibilidade.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Somente em 2016⁽¹⁶⁾ normatizou-se o uso de capreomicina como droga injetável, tendo por base as recomendações da OMS, revisão da literatura e aprovação do PNCT. Ademais, o uso de etionamida passou a ser recomendado nos casos de resistência comprovada ao etambutol e alteração da dose de levofloxacina conforme preconizado pela OMS.⁽¹⁶⁾ Tais modificações foram reafirmadas em 2018,⁽¹⁸⁾ incorporando também o uso da clofazimina nos esquemas de tratamento, apoiado por estudos mais recentes.^(25,31)

Cabe ressaltar que o Guia de 2007⁽¹¹⁾ apresentou as possibilidades de tratamento de forma muito mais completa do que os documentos publicados até aquele momento, com a classificação e divisão dos medicamentos para tuberculose em grupos farmacológicos e a sistemática de escolha da quantidade e diversidade de drogas, bem como informações sobre as propriedades de cada medicamento e seus principais efeitos colaterais. Esses aspectos foram mantidos nos manuais de 2011 e 2018,^(14,17) sendo que no último ocorreu a ampliação de possibilidades de tratamento dos casos de TB-RR em cenários com TRMs.⁽¹⁷⁾

É recomendado o regime ambulatorial com a supervisão da terapia por meio do TDO. Todos os documentos, em maior ou menor proporção, se referem à necessidade de garantia da adesão ao tratamento; porém, até 2018,⁽¹⁷⁾ não foram abordadas as peculiaridades do paciente com resistência. Em 2004, o II Consenso⁽¹⁰⁾ já previa a necessidade da supervisão do tratamento, naquele momento denominado tratamento supervisionado, com a priorização dos pacientes com TB-MDR. Em 2011, o capítulo sobre o TDO continha cinco páginas, sem nenhuma recomendação específica para os casos de TB-MDR.⁽¹⁴⁾ Até então, era percebida uma lacuna importante na organização da assistência devido ao perfil dos pacientes com maior gravidade clínica e social, cujo manejo exigia maiores esforços das equipes.⁽³²⁾

Nesse sentido, as recomendações trazidas pelo Manual de 2018⁽¹⁷⁾ deram um grande salto, aproximando-se dos aspectos trazidos pela estratégia End TB, a saber: TDO durante todo o tratamento, idealmente cinco vezes por semana e, minimamente, três vezes; possibilidade de realização do TDO em diversos locais; e necessidade de compartilhamento de escolhas em conjunto com os pacientes e seus familiares “de forma acolhedora e solidária”.⁽¹⁷⁾ Além disso, destacou-se a necessidade de compartilhamento do TDO com a atenção básica que, por sua vez, teria a responsabilidade de monitoramento permanente da adesão ao tratamento, dos efeitos adversos e das intercorrências. Admitiu-se a possibilidade de se encaminhar os pacientes e suas informações para um centro de referência terciária,

ainda que as formas de encaminhamento não estivessem regulamentadas.⁽¹⁷⁾

Outro aspecto importante que tem sido discutido em outros contextos para a melhora da adesão ao tratamento refere-se ao envolvimento e apoio familiar, que foi recomendado em 2018, mas sem grandes detalhes quanto à sua efetivação.⁽¹⁷⁾ Estudos no Peru e na África demonstraram a importância de um apoiador comunitário, que pode ser um familiar ou alguém com TB-MDR curada, para o fortalecimento da adesão e o combate ao estigma social da doença.^(33,34)

Quanto aos mecanismos de proteção social ao paciente, três dos documentos analisados apontaram para a necessidade de fornecimento de incentivos, como vale-transporte e cestas de suplementação alimentar, com o objetivo de aumentar a adesão ao tratamento.^(11,14,17) Em nenhum dos documentos analisados foi possível encontrar a regulamentação de recursos financeiros destinados especificamente ao fornecimento de incentivos nos serviços de saúde.

É possível observar avanços quanto à abordagem ampliada ao paciente no Manual de 2018,⁽¹⁷⁾ prevendo ações e parcerias para o enfrentamento de determinantes sociais da saúde que influenciam os diferentes estágios da patogênese da doença. Foram apresentados os desafios de superação da pobreza e o desenvolvimento social, sendo a ação intersetorial elencada como uma estratégia de superação.⁽¹⁷⁾ Naquele documento, foram abordados o benefício de prestação continuada, equipamentos de proteção social especial aos quais os pacientes com tuberculose possam recorrer a depender de suas necessidades, além das possibilidades de acesso à Previdência Social, auxílio-doença e aposentadoria por invalidez a depender de contribuição prévia. O documento apresenta, ainda, os principais desdobramentos da articulação entre o MS e Ministério do Desenvolvimento Social com ações intersetoriais, estabelecendo fluxos entre serviços de saúde e assistência; garantia de segurança alimentar e nutricional; planos de atenção integrados (saúde e assistência social) para pacientes e seus familiares; busca por acolhimento institucional diferenciado durante o tratamento de pacientes sem moradia; “promoções de ações de educação em saúde nos serviços socioassistenciais e divulgação de equipamentos de assistência social nos serviços de saúde” e garantia de atendimento a pessoas sem documento de identificação nos serviços de saúde.⁽¹⁷⁾

No que tange ao fluxo de informações, foi possível observar a evolução do sistema de informação específico no decorrer dos documentos analisados. No documento de 2007,⁽¹⁸⁾ é possível ter uma ideia preliminar da estruturação do sistema que havia nascido de uma parceria do CRPHF com uma empresa estadunidense. A publicação apresentou o sistema de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente, informatizado, via internet, com acesso restrito a profissionais cadastrados e com perfis diferenciados; seu uso permitia acompanhar pacientes em tratamento, pesquisar informações e racionalizar

o uso dos medicamentos. Eram abordados também o fluxograma de circulação das informações no sistema e a necessidade de validação do caso por um centro de referência.⁽¹⁸⁾

Desde 2013, o sistema denominado SITE-TB permite a notificação, o acompanhamento e o encerramento dos casos, classificando os diferentes tipos de TB-DR, com algumas ferramentas mantidas do sistema de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente.⁽⁸⁾ Além dos casos de resistência, o sistema tem sido utilizado para gerenciar informações sobre tratamentos especiais e para micobactérias não tuberculosas, fazendo também a gestão de medicamentos, que possibilita a realização de dispensação, solicitação, recebimento, transferências e controle de estoques.⁽³⁵⁾

O SITE-TB mostra importantes semelhanças com outros sistemas de informações utilizados no acompanhamento de casos de TB-MDR, pois permite a comunicação entre os diferentes profissionais envolvidos na assistência. No entanto, paralelamente ao seu uso, há a necessidade de notificação dos casos em outros sistemas de informação sem que ocorra o aproveitamento dos dados entre os sistemas, gerando redundância quanto às informações e retrabalho para os profissionais envolvidos.⁽³⁶⁾ Outra ressalva importante ao sistema é que esse não permite o acesso dos profissionais da atenção básica, sendo as informações destinadas apenas aos níveis secundário e terciário de atenção à saúde.

A Nota Informativa nº 9⁽¹⁵⁾ traz recomendações quanto ao momento de notificação no SITE-TB — quando confirmada a resistência — que deverá ocorrer concomitantemente ao encerramento do caso no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Destaca-se a importância da atualização do sistema para evitar o desabastecimento de medicamentos.⁽¹⁵⁾ A Nota Informativa nº 8 também ressalta tais recomendações.⁽¹⁶⁾ Contudo, é no Manual de 2018⁽¹⁷⁾ que o SITE-TB ganha destaque com a descrição detalhada de sua funcionalidade; fluxo de notificação e de validação dos casos; definição dos tipos de entrada e encerramentos previstos; classificação dos casos inseridos quanto ao padrão de resistência; acompanhamento do tratamento e pós-cura; e gerenciamento dos medicamentos e planejamento.⁽¹⁷⁾

Tendo em vista que os pacientes com TB-MDR transitam por vários níveis assistenciais, regulamentar como deve ocorrer a organização da assistência, admitindo seus fluxos e contrafluxos, é de extrema importância para o manejo os casos e obtenção de resultados favoráveis. A primeira determinação quanto ao papel dos serviços de saúde ocorreu em 2007.⁽¹¹⁾ Até aquele momento, os casos mais complexos ficavam destinados às unidades de referência, geralmente estaduais.⁽¹⁹⁾

O Guia de 2007⁽¹¹⁾ descreve com detalhes as atividades que devem ser realizadas nas unidades de saúde de referência, o papel e a competência das diferentes categorias profissionais (tanto no

nível básico quanto no especializado), bem como o papel da coordenação nacional e de coordenações estaduais e municipais da tuberculose. Recomenda-se que os casos sejam acompanhados por uma equipe multidisciplinar, sendo responsabilidade dos centros de referência terciária a conduta terapêutica de todos os casos com qualquer resistência a medicamentos. Ainda que se enfatize a atenção básica como a rede inicial de apoio e a importância de uma rede integrada de referência e contrarreferência, não há detalhes quanto às competências nesse nível assistencial.⁽¹¹⁾

Em 2011, o Manual⁽¹⁴⁾ trouxe de forma mais clara quais os casos que deveriam ser acompanhados nos níveis assistenciais específicos no capítulo intitulado "Estrutura de Atenção à Pessoa com Tuberculose", no qual os casos resistentes se inserem. Dentre as competências da atenção básica estava o encaminhamento para unidades de referência quando houvesse resistência a drogas, falência do tratamento, comorbidades, efeitos adversos importantes ou dificuldade de diagnóstico: "receber e acompanhar os casos atendidos e encaminhados pelas referências, conduzindo o tratamento supervisionado e investigação de contatos (contrarreferência)." Quanto à comunicação entre os diferentes serviços, era mencionada a necessidade de registro do TDO em um "cartão do tratamento supervisionado"; no entanto, nenhum modelo ou definição de cartão foi apresentado. O manual versava ainda sobre as unidades hospitalares e a rede laboratorial.⁽¹⁴⁾

O Manual de 2018⁽¹⁷⁾ deu um passo adiante no que se refere à organização da assistência, pois incorporou as RAS de 2011, contextualizou a atenção à tuberculose e trouxe definições quanto ao papel de hospitais de longa permanência.⁽³⁷⁾ Entretanto, em sentido prático, não trouxe mudanças importantes na definição dos fluxos e contrafluxos no Sistema Único de Saúde ou mecanismos que promovessem a integração do Sistema de Saúde para atenção à TB-MDR. Além disso, não versou claramente quais eram, onde estavam localizados e qual a área de abrangência dos centros terciários de referência.⁽¹⁷⁾ Tais informações não foram encontradas em nenhum dos documentos analisados.

Outra lacuna importante da assistência à resistência no Brasil diz respeito à falta de mecanismos formais de comunicação dos níveis assistenciais, tendo em vista que o mencionado "cartão do tratamento supervisionado" não foi encontrado e que o SITE-TB não permite o acesso de profissionais da atenção básica. Dessa forma, ainda que o Manual de 2018⁽¹⁷⁾ tenha avançado quanto à incorporação do referencial das RAS, na prática, não ficaram bem estabelecidas as ferramentas para a coordenação da atenção pelos diferentes serviços

de saúde envolvidos, aproximando-se, assim, de uma forma fragmentada de assistência.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo sistematizou as ações preconizadas e os esforços empreendidos nas últimas décadas no Brasil para o efetivo controle da TB-MDR. Notamos uma maior aproximação às recomendações e definições da OMS, como a mudança da definição dos casos e adequações quanto aos regimes padronizados, bem como a incorporação de novas tecnologias diagnósticas com a identificação de TB-RR.

Os documentos avançaram no reconhecimento da necessidade de proteção social aos pacientes com TB-MDR. Contudo, ainda carecem de uma consolidação mais concreta em sua operacionalização dentro da Seguridade Social no Brasil, com medidas equânimes para atender essa população tão diferenciada socialmente. Na mesma perspectiva, reconhece-se a potencialidade da oferta de benefícios para a melhora da adesão ao tratamento; porém, não há definição dos recursos financeiros a ser destinados para tal fim.

Houve também a definição das competências dos diferentes profissionais que devem atender à TB-MDR, nos diferentes níveis assistenciais, e das medidas realizadas em cada um deles. Tal organização necessita ser apresentada nas publicações oficiais. Acreditamos que isso esteja bem definido no cotidiano do trabalho das equipes de saúde, visto que os pacientes conseguem adentrar os centros de referência. Nesse sentido, a organização da assistência caminha rumo ao estabelecimento de ferramentas para a comunicação entre os diferentes serviços de saúde envolvidos na atenção a esses pacientes.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

JGAB realizou a concepção da proposta, orientou a coleta de dados e auxiliou na organização dos resultados, discussão dos achados e redação do manuscrito. JMG colaborou na redação da investigação, coleta de dados, organização dos resultados e redação do manuscrito. VRB, ARN e MPD contribuíram com suporte para o aprimoramento do método, discussão dos resultados, escrita e revisão da versão final do manuscrito. ACSM colaborou na organização e discussão dos resultados, bem como na redação do manuscrito. IZR e NSM auxiliaram na coleta dos dados, revisão da literatura, atualização das referências e redação do manuscrito. PFP orientou a proposta, conseguiu fomento junto à instituição e deu suporte para a coleta de dados, organização dos resultados, discussão e revisão da versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2018 [cited 2018 Aug. 12]. Global tuberculosis report 2018. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Rendon A, Tiberi S, Scardigli A, D'Ambrosio L, Centis R, Caminero JA, Migliori GB. Classification of Drugs to Treat Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB): Evidence and Perspectives J Thorac Dis. 2016;8(10):2666-2671. <http://jtd.amegroups.com/article/view/10081/8618>
3. Boehme CC, Nabeta P, Hilleman D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. New

- England N *Engl J Med*. 2010;363(11):1005–1015. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0907847?articleTools=true>
4. Martinez L, Castellanos ME, Halliwell BD, Whalen CC. Innovative Methods to Manage, Detect, and Prevent Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):530–532. <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201608-1657RR#readcube-epdf>.
 5. Dalcorno MP. Tratamento da tuberculose sensível e resistente. *Pulmão RJ* [serial on the Internet]. 2012 [cited 2018 Sep 16];21(1):55-9. Available from: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/13.pdf
 6. Ballesterio JGA, Lima MCRADA, Garcia JM, Gonzales RIC, Sicsú AN, Mitano F, et al. Estratégias de controle e atenção à tuberculose multirresistente: uma revisão da literatura. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e20. <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49773/v43e202019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 7. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2016 [cited 2018 Sep 12]. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis - 2016 update. Geneva: WHO. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1>
 8. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2016 [cited 2018 Sep 12]. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis-2011 update. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf?sequence=1.
 9. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2016 [cited 2018 Sep 12]. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43965/9789241547581_eng.pdf?sequence=1
 10. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *J Bras Pneumol*. 2004;30:S57-S86. <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v30s1/a01bv30s1.pdf>
 11. Brasil. Campus Virtual de Saúde Pública [homepage in the Internet]. Rio de Janeiro: Fiocruz; c2007 [cited 2018 Aug 25 2018]. Tuberculose Multirresistente: Guia de Vigilância Epidemiológica. Available from: <http://brasil.campusvirtualsp.org/node/181587>.
 12. Brasil. Ministério da Saúde [homepage in the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2009 [cited 2018 Sep 12 2018]. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. Available from: <http://www1.saude.rs.gov.br/dados/1293729099101Nota%20T%20E%20c%20-%202%20AA%20vers%20-%202%20B%20corrigida%20em%2022-10%29.pdf>
 13. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48. <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n10/v35n10a11.pdf>
 14. Brasil. Ministério da Saúde [homepage in the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2011 [cited 2018 Oct 17]. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Série A Normas e Manuais Técnicos. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
 15. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota Informativa no. 9 de 2014. Recomendações sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=tOJQoGNWGNw%3D>
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota Informativa no. 8 de 2016. Novas recomendações para o tratamento da tuberculose multirresistente e com resistência à rifampicina diagnosticada por meio do Teste Rápido Molecular para Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/19/tr-tb-15jan16-isbn-web.pdf>
 17. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/28/manual-recomendacoes.pdf>
 18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Projeto MSH. Sistema de vigilância epidemiológica da tuberculose multirresistente. *Rev Bras Pneumol Sanit*. 2007;15(1):39-46. <http://scielo.iec.gov.br/pdf/rbps/v15n1/v15n1a06.pdf>
 19. Melo FAF. Brazilian experience in the management of multidrug-resistance. *Rev Port Pneumol*. 2010;16SA:S11–S20. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0873215915300878>
 20. Dalcorno MP, Fortes A, Melo FAF, Motta R, Ide Netto J, Cardoso N, et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *J Pneumol*. 1999;25(2):70-7. <http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v25n2/v25n2a3.pdf>
 21. Fortes A, Dalcorno MP. Tuberculose Multirresistente. *Pulmão RJ*. 1997;6:68-80. http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/1997/n_02/tuberculose-multirresistente.pdf
 22. Ruffino-Netto A. Impacto da reforma do setor saúde sobre os serviços de tuberculose no Brasil. *Bol Pneumol Sanit*. 1999;7(1):7-18. Available from: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/bps/v7n1/v7n1a02.pdf>
 23. Ruffino-Netto A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(1):51-8. <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v35n1/7636.pdf>
 24. Dalcorno MP, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Rev Saude Publica*. 2007;41 Suppl 1:34-42. <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41s1/6570.pdf>
 25. Dalcorno M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borga L, et al. Resistance profile of drugs composing the "shorter" regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Brazil, 2000–2015. *Eur Respir J*. 2017;49(4):1602309. <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/4/1602309.full.pdf>
 26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 2015;46(9). Brasília: Ministério da Saúde. <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/25/Boletim-tuberculose-2015.pdf>
 27. Durovni B, Saraceni V, van den Hof S, Trajman A, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, et al. Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: a stepped-wedge cluster-randomized trial. *PLoS Med*. 2014;11(12):e1001766. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1001766&type=printable>
 28. Pinto M, Entringer AP, Steffen R, Trajman A. Cost analysis of nucleic acid amplification for diagnosing pulmonary tuberculosis, within the context of the Brazilian Unified Health Care System [published correction appears in *J Bras Pneumol*. 2016 Jan-Feb;42(1):79]. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):536–538. http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v41n6/pt_1806-3713-jbpneu-41-06-00536.pdf
 29. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2016 [cited 2018 Oct 2]. Global tuberculosis report 2016. Available from: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js23098en/>
 30. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(3):153–161. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(09\)70041-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(09)70041-6/fulltext)
 31. Dalcorno M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borga L, Fandinho F, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1602445. <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/3/1602445.full.pdf>
 32. Pedro Hda S, Nardi SM, Pereira MI, Oliveira RS, Suffys PN, Gomes HM, et al. Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(2):235–248. <http://www.scielo.br/pdf/mioc/v110n2/0074-0276-mioc-01400316.pdf>
 33. Acha J, Sweetland A, Guerra D, Chalco K, Castillo H, Palacios E. Psychosocial support groups for patients with multidrug-resistant tuberculosis: Five years of experience. *Glob Public Health*. 2007;2(4):404–17. [10.1080/17441690701191610](https://doi.org/10.1080/17441690701191610) <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17441690701191610>
 34. Singla R, Sarin R, Khalid U, Mathuria K, Singla N, Jaiswal A, et al. Seven-year DOTS-Plus pilot experience in India: results, constraints and issues. *The Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(8):976–981. <http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/uuid/10273719/v13n8/s9.pdf?exp=ires=1564067233&id=0000&titleid=3764&checksum=D4C88FF419351386AF82DEB36767179C>
 35. Brasil. Sistema Único de Saúde [homepage on the internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2018 [cited 2018 Sep 11]. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose. Available from: <http://sitetb.saude.gov.br/>
 36. Fonseca FCS. Sistemas de Informação da Atenção à Saúde: da Fragmentação à Interoperabilidade. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação Avaliação e Controle. Sistemas de Informação da Atenção à Saúde: Contextos Históricos, Avanços e Perspectivas no SUS. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2015 [Adobe Acrobat document, 9-22p.]. Available from: http://www.escoladesaude.pr.gov.br/arquivos/File/sistemas_informacao_atencao_saude_contextos_historicos.pdf
 37. Brasil. Presidência da República. Ministério da Casa Civil. Brasília: a Presidência. Decreto no. 7.508 de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e articulação interfederativa, e dá outras providências. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7508.htm



Esquemas mais curtos de tratamento da tuberculose: o que há de novo?

Denise Rossato Silva¹, Fernanda Carvalho de Queiroz Mello²,
Giovanni Battista Migliori^{3,4}

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Instituto de Doenças do Tórax, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Tradate, Italia.
4. Blizard Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom.

Recebido: 7 janeiro 2020.

Aprovado: 30 janeiro 2020.

RESUMO

Em virtude da carga global da tuberculose, esquemas mais curtos de tratamento com medicamentos já existentes ou reaproveitados são necessários para contribuir para o controle da doença. A longa duração do tratamento da tuberculose sensível (TBS) está relacionada com não adesão e perda de seguimento, e a taxa de sucesso do tratamento da tuberculose multirresistente (TBMR) é baixa (de aproximadamente 50%) com esquemas mais longos. Neste artigo de revisão, relatamos avanços recentes e ensaios clínicos em andamento cujo objetivo é encurtar os esquemas de tratamento de TBS e TBMR. Discutimos o papel da rifampicina em altas doses, assim como o da clofazimina e linezolida em esquemas de tratamento de TBS. Relatamos também os resultados de estudos observacionais e ensaios clínicos de avaliação de um esquema padronizado de nove meses à base de moxifloxacina para o tratamento de TBMR. Mais estudos, especialmente ensaios clínicos randomizados, são necessários para avaliar esquemas que incluam medicamentos mais novos, medicamentos comprovadamente ou provavelmente eficazes e medicamentos exclusivamente orais na tentativa de dispensar o uso de medicamentos injetáveis.

Descritores: Tuberculose/tratamento farmacológico; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos/tratamento farmacológico; Farmacorresistência bacteriana.

INTRODUÇÃO

Em virtude da carga global da tuberculose, esquemas mais curtos de tratamento com medicamentos já existentes ou reaproveitados são necessários para contribuir para o controle da doença. O esquema-padrão de tratamento da tuberculose atualmente recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) consiste em uma fase intensiva de 2 meses com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol e, em seguida, uma fase de continuação de 4 meses com isoniazida e rifampicina. A isoniazida e a rifampicina são os medicamentos com maior atividade bactericida precoce, e a rifampicina e a pirazinamida são os medicamentos com maior poder de esterilização. O etambutol é bacteriostático e é estrategicamente associado aos medicamentos mais potentes para prevenir o surgimento de bacilos resistentes. A principal justificativa para o uso desse esquema de tratamento mais longo é diminuir a recidiva.⁽¹⁾ Além disso, dados publicados anteriormente não apoiam o uso de esquemas mais curtos de tratamento em adultos com diagnóstico recente de tuberculose sensível (TBS). No entanto, a longa duração do tratamento da TBS está relacionada com não adesão e perda de seguimento. Esquemas de tratamento da tuberculose que duram 4 meses e que substituem o etambutol por moxifloxacina ou gatifloxacina ou que substituem a isoniazida por moxifloxacina aumentam substancialmente a recidiva em comparação com esquemas-padrão de 6 meses.⁽²⁾ No entanto, a taxa de sucesso do tratamento da tuberculose multirresistente (TBMR) é baixa (de aproximadamente

50%) com esquemas mais longos, embora estudos recentes com novos medicamentos tenham sugerido que melhores resultados são possíveis também no nível programático.⁽³⁾ A elaboração de esquemas de tratamento eficazes, seguros e mais curtos para TBS e TBMR poderia melhorar significativamente o manejo da tuberculose e as taxas de sucesso do tratamento.⁽⁴⁾

No presente artigo de revisão, relatamos avanços recentes e ensaios clínicos em andamento cujo objetivo é encurtar os esquemas de tratamento de TBS e TBMR.

MÉTODOS

Nesta revisão não sistemática, realizamos buscas no PubMed, Google, Google Scholar e ClinicalTrials.gov à procura de estudos de avaliação de esquemas curtos de tratamento de TBS e TBMR publicados em inglês, espanhol, português, italiano ou francês entre 1º de janeiro de 2014 e 20 de dezembro de 2019. Foram usados os seguintes termos de busca: “treatment” AND “tuberculosis” OR “drug-susceptible tuberculosis” OR “MDR-TB”.

ESQUEMAS MAIS CURTOS DE TRATAMENTO DE TBS

O tratamento atualmente recomendado pela OMS para pacientes com TBS dura no mínimo 6 meses: uma fase intensiva de 2 meses (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol) e, em seguida, uma fase de continuação de 4 meses com isoniazida e rifampicina. A longa duração

Endereço para correspondência:

Denise Rossato Silva. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2050, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3359-8241. E-mail: denise.rossato@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

desse esquema de tratamento é uma grande barreira à adesão e tem um impacto negativo significativo no controle da tuberculose.⁽⁵⁾

Evidências atuais provenientes de estudos *in vitro*, estudos com animais e estudos com seres humanos sugerem que a rifampicina em doses mais altas pode diminuir o tempo de tratamento da tuberculose.⁽⁶⁾ Em um ensaio clínico controlado randomizado triplo-cego multicêntrico,^(7,8) 180 adultos sem tratamento prévio e com diagnóstico de tuberculose pulmonar (baciloscopia de escarro positiva) foram divididos em três grupos de tratamento com rifampicina durante a fase intensiva: 10 mg/kg por dia (grupo controle), 15 mg/kg por dia e 20 mg/kg por dia. Houve relação entre doses mais altas de rifampicina e esterilização mais rápida do escarro, com toxicidade semelhante à da dose-padrão.

É um desafio encontrar a dose ideal acima da dose-padrão de rifampicina e evitar a toxicidade. Svensson et al.⁽⁹⁾ avaliaram 336 pacientes com tuberculose pulmonar recém-diagnosticada oriundos de sete locais na Tanzânia e África do Sul e tratados com rifampicina a 10, 20 ou 35 mg/kg. Doses mais altas de rifampicina aumentaram a probabilidade de diminuição do tempo de conversão das culturas, sem limite máximo do efeito, o que sugere que doses > 35 mg/kg poderiam ser mais eficazes.⁽⁹⁾

A clofazimina, um fármaco usado no tratamento da hanseníase, apresentou atividade bactericida e esterilizante significativa em camundongos com TBMR⁽¹⁰⁾ e diminuiu significativamente o tempo de tratamento em pacientes com TBMR.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Recentemente, a clofazimina foi reaproveitada no novo esquema de curta duração para o tratamento de TBMR.⁽¹¹⁾ Em camundongos, a clofazimina, acrescentada ao esquema de primeira linha para o tratamento de TBS, demonstrou maior atividade quando usada continuamente durante todo o tratamento com os fármacos de primeira linha, e doses de 12,5 mg/kg e 25 mg/kg foram equivalentes.⁽¹⁵⁾ No entanto, ainda não se sabe com certeza qual seria a dose ideal de clofazimina no esquema de primeira linha, principalmente porque a clofazimina pode, dependendo da dose, causar descoloração da pele.^(16,17) Também em camundongos, a atividade bactericida e esterilizante foi maior com a adição de clofazimina e a substituição da rifampicina por altas doses de rifapentina no esquema de primeira linha do que com apenas uma dessas modificações.⁽¹⁸⁾ Em um grande estudo programático realizado no Brasil,⁽¹⁹⁾ a clofazimina foi bem tolerada, com baixa proporção de eventos adversos como queixas gastrointestinais (10,5%) e distúrbios neurológicos (9-13%); entretanto, houve hiperpigmentação em 50,2%.

A linezolida, uma oxazolidinona atualmente recomendada para o tratamento de TBMR,⁽¹¹⁾ pode desempenhar um papel na redução do tempo de tratamento da TBS. Estudos anteriores^(20,21) sugeriram que uma redução da dose, de 1.200 para 600 mg/dia, poderia reduzir a proporção de eventos adversos graves.

Em um recente ensaio aberto randomizado multicêntrico de fase 2 para pacientes com tuberculose

pulmonar em três hospitais da Coreia do Sul,⁽²²⁾ os autores avaliaram o uso da linezolida no lugar do etambutol durante a fase intensiva do tratamento. A proporção de culturas negativas em 8 semanas foi maior com o uso de linezolida na dose de 600 mg uma vez ao dia durante duas semanas do que nos braços de controle.⁽²²⁾ No entanto, a linezolida tem uma janela terapêutica estreita, e seu uso prolongado pode resultar em neuropatia periférica/óptica e supressão da medula óssea.⁽²³⁾ Em um recente estudo global de monitoramento e controle ativo da segurança de medicamentos da *Global Tuberculosis Network* (Rede Global de Tuberculose), a proporção de eventos adversos graves atribuídos à linezolida, tais como neuropatia periférica, neurite óptica, urticária grave, anemia e depressão da medula óssea, foi de 2,8% (15/536).^(24,25)

A Tabela 1 mostra detalhes de ensaios clínicos que estão em andamento e avaliam esquemas mais curtos de tratamento de TBS. O ensaio S31/A5349 (NCT02410772)⁽²⁶⁾ está em andamento e seu objetivo é determinar se um ou dois esquemas de 4 meses de tratamento da tuberculose são tão eficazes quanto o esquema-padrão de 6 meses. O primeiro esquema curto consiste em uma única substituição, isto é, rifapentina em vez de rifampicina: isoniazida, rifapentina, etambutol e pirazinamida durante 2 meses e, em seguida, isoniazida e rifapentina durante 2 meses. O segundo esquema curto consiste em uma dupla substituição, isto é, rifapentina em vez de rifampicina e moxifloxacina em vez de etambutol: isoniazida, rifapentina, moxifloxacina e pirazinamida durante 2 meses e, em seguida, isoniazida, rifapentina e moxifloxacina durante 2 meses.⁽²⁶⁾

O TRUNCATE-TB (NCT03474198)⁽²⁷⁾ é um ensaio aberto randomizado com múltiplos braços e estágios; seu objetivo é testar a hipótese de que o tratamento durante 2 meses (8 semanas, podendo se estender por 12 semanas se a resposta clínica for inadequada) com quatro esquemas potencialmente melhorados não é inferior ao tratamento-padrão.

O ensaio RIFASHORT (NCT02581527)⁽²⁸⁾ é um ensaio aberto com três braços para comparar o esquema-padrão de 6 meses com dois esquemas de 4 meses (com doses aumentadas de rifampicina, isto é, 1.200 ou 1.800 mg) para o tratamento da tuberculose. O objetivo é avaliar se altas doses de rifampicina durante 4 meses resultarão em maior e mais rápida esterilização de bacilos tuberculosos nos pulmões e em taxas de recidiva semelhantes às observadas com o uso do esquema-padrão de 6 meses.

ESQUEMAS MAIS CURTOS PARA O TRATAMENTO DE TBMR

De 2005 a 2011, 515 pacientes foram incluídos em um estudo observacional prospectivo da Fundação Damien em Bangladesh⁽²⁹⁾ para avaliar o primeiro tratamento para TBMR com um esquema padronizado, que consistia em altas doses de gatifloxacina, etambutol, pirazinamida e clofazimina durante pelo menos 9 meses,

Tabela 1. Ensaios clínicos que estão em andamento e avaliam esquemas mais curtos de tratamento de tuberculose sensível.

Identificador ClinicalTrials.gov (nome do estudo)	Fase	População estudada	Grupos estudados	Status	Resultados previstos para (ano)
NCT02410772 (TBTC 31/A5349)	3	2.500 adultos e crianças (idade ≥ 12 anos), HIV+ e HIV-	2 meses de isoniazida, rifapentina, etambutol e pirazinamida, e, em seguida, 2 meses de isoniazida e rifapentina ou 2 meses de isoniazida, rifapentina, moxifloxacina e pirazinamida, e, em seguida, 2 meses de isoniazida, rifapentina e moxifloxacina vs. tratamento-padrão de 6 meses	Ativo, não recrutando	2020
NCT03474198 (TRUNCATE-TB)	2/3	900 adultos, HIV+ e HIV-	Tratamento-padrão de 6 meses vs. esquema B: rifampicina (35 mg/kg), isoniazida, pirazinamida, etambutol e linezolida ou esquema C: rifampicina (35 mg/kg), isoniazida, pirazinamida, etambutol e clofazimina ou esquema D: rifapentina, isoniazida, pirazinamida, linezolida e levofloxacina ou esquema E: isoniazida, pirazinamida, etambutol, linezolida e bedaquilina	Recrutando	2022
NCT02581527 (RIFASHORT)	3	654 adultos, HIV-	2 meses de etambutol, isoniazida, rifampicina (1.200 ou 1.800 mg) e pirazinamida diariamente e, em seguida, 2 meses de isoniazida e rifampicina (1.200 ou 1.800 mg) diariamente vs. tratamento-padrão de 6 meses	Recrutando	2021
NCT03338621	2c/3	450 adultos, HIV+ e HIV-	Esquema BPamZ: bedaquilina 200 mg diariamente durante 8 semanas e, em seguida, 100 mg diariamente durante 9 semanas, juntamente com pretomanida 200 mg + moxifloxacina 400 mg + pirazinamida 1.500 mg diariamente durante 17 semanas (tempo total de tratamento: 4 meses) vs. tratamento-padrão de 6 meses	Recrutando	2022
NCT03561753	2b	300 adultos, HIV-	Esquema PRS: 4 meses de clofazimina, etambutol, protionamida e altas doses de pirazinamida diariamente vs. tratamento-padrão de 6 meses	Incluindo participantes por convite	2021

suplementado durante a fase intensiva (durante pelo menos 4 meses) com canamicina, protionamida e isoniazida. A fase intensiva de 4 meses foi estendida até a conversão da baciloscopia de escarro. Em virtude de doença extensa com conversão tardia do escarro, apenas metade dos pacientes completaram o tratamento em 9 meses; entretanto, 95% conseguiram completar o tratamento em 12 meses, e 84,4% tiveram um desfecho bacteriologicamente favorável. Uma análise externa desse projeto,⁽²⁹⁾ realizada em 2007 pela OMS, concluiu que eram necessários dados adicionais provenientes de um ensaio clínico.⁽³⁰⁾ Segundo as diretrizes de 2011 da OMS, a fase intensiva do tratamento deveria durar 8 meses, e o tratamento completo, 20 meses.⁽³¹⁾

Um ensaio clínico iniciado em 2012 (denominado STREAM) comparou um esquema de 9 meses à base de moxifloxacina com o esquema de 20-24 meses recomendado pela OMS.⁽³²⁾

Em 2016, a OMS introduziu novas diretrizes de tratamento de TBMR, incluindo recomendações de uso

isolado de bedaquilina e delamanida e um esquema mais curto de tratamento de TBMR.⁽¹¹⁾ Segundo a OMS, pacientes com tuberculose resistente à rifampicina ou TBMR sem tratamento prévio com fármacos de segunda linha e nos quais a resistência a fluoroquinolonas e fármacos injetáveis de segunda linha fosse excluída ou considerada altamente improvável poderiam receber um esquema mais curto (de 9-12 meses de duração) de tratamento de TBMR em vez de esquemas mais longos.⁽¹¹⁾

Em 2018, Trébuq et al.⁽¹²⁾ relataram os resultados de um estudo observacional prospectivo em nove países africanos que avaliaram um esquema padronizado de 9 meses à base de moxifloxacina em 1.006 pacientes com TBMR. A taxa de sucesso do tratamento foi de 81,6%, sem diferença entre pacientes HIV positivos e negativos. Embora se trate de um estudo observacional, seus resultados apoiam a eficácia e boa tolerabilidade do esquema. No entanto, 7,1% dos pacientes apresentaram perda auditiva.

Os resultados iniciais do ensaio supracitado⁽³²⁾ foram publicados em março de 2019.⁽³³⁾ Os autores observaram que, em pacientes com tuberculose resistente à rifampicina, porém sensível a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, um esquema mais curto (de 9-11 meses, incluindo altas doses de moxifloxacina) não foi inferior ao esquema mais longo (20 meses, em conformidade com as diretrizes de 2011 da OMS) no que tange ao desfecho primário de eficácia (culturas negativas na 132ª semana) e foi semelhante ao esquema mais longo no que tange à segurança. No entanto, os participantes tratados com o esquema mais curto apresentaram mais eventos adversos (de grau 3 ou maior), prolongamento do intervalo QT ou do QTc para 500 milissegundos, resistência adquirida a fluoroquinolonas ou aminoglicosídeos e morte; porém, as diferenças não foram significativas. Um desdobramento desse ensaio clínico,⁽³²⁾ um ensaio também denominado STREAM (NCT02409290),⁽³⁴⁾ atualmente avalia a eficácia de um esquema curto e exclusivamente oral com bedaquilina; espera-se que os resultados sejam conhecidos em 2022.⁽³⁵⁾ Recentemente, um estudo baseado na meta-análise de dados individuais de pacientes⁽³⁶⁾ comparou esquemas mais longos e mais curtos quanto à segurança e eficácia, confirmando substancialmente os resultados do ensaio supracitado.⁽³³⁾

Um esquema aprovado pela *Food and Drug Administration* (EUA) em meados de 2019 (bedaquilina, pretomanida e linezolida durante 6-9 meses) foi recomendado pela OMS em uma comunicação rápida publicada em dezembro de 2019.⁽³⁷⁾ O esquema melhorou os desfechos do tratamento em pacientes com tuberculose extensivamente resistente e pode ser usado em condições de pesquisa operacional naqueles para os quais não é possível criar um esquema eficaz com base nas recomendações existentes, bem como naqueles que não tiveram exposição prévia a bedaquilina e linezolida (< 2 semanas). No entanto, são necessárias mais evidências sobre a eficácia e segurança para o uso programático em todo o mundo.⁽³⁷⁾

A Tabela 2 mostra detalhes de ensaios clínicos que estão em andamento e avaliam esquemas mais curtos de tratamento de TBMR. Um ensaio clínico de não inferioridade, aberto, randomizado, multicêntrico e de fase 2/3, denominado MDR-END (NCT02619994),⁽³⁸⁾ visa comparar um novo esquema mais curto de tratamento com delamanida, linezolida, levofloxacina e pirazinamida durante 9 ou 12 meses (dependendo do tempo de conversão da cultura de escarro) a um esquema convencional de tratamento com fármacos de segunda linha, inclusive fármacos injetáveis, durante 20-24 meses. O desfecho primário é a taxa de sucesso do tratamento 24 meses após o início do tratamento, e espera-se que os resultados sejam conhecidos até 2021.⁽³⁸⁾

O endTB (NCT02754765)⁽³⁹⁾ é um ensaio clínico controlado randomizado aberto multinacional, de não inferioridade e de fase 3, que avalia a eficácia e segurança de cinco novos esquemas mais curtos e

exclusivamente orais para o tratamento de TBMR. Os esquemas estudados combinam os recém-aprovados bedaquilina e delamanida com medicamentos sabidamente ativos contra *Mycobacterium tuberculosis* (linezolida, clofazimina, moxifloxacina/levofloxacina e pirazinamida). Espera-se que os resultados sejam conhecidos até 2021.

O TB-PRACTECAL (NCT02589782)⁽⁴⁰⁾ é um ensaio clínico controlado randomizado aberto multicêntrico, com múltiplos braços e de fase 2/3, cujo objetivo é avaliar esquemas curtos de tratamento com bedaquilina e pretomanida associados a tuberculostáticos existentes e reaproveitados para o tratamento de TBMR. O estudo será dividido em dois estágios: os desfechos primários no estágio 1 são a proporção de pacientes com conversão de cultura em meio líquido e a proporção de pacientes que interrompem o tratamento por qualquer motivo ou morrem 8 semanas após a randomização; o desfecho primário no estágio 2 é a proporção de pacientes com desfecho desfavorável na 72ª semana.

O GRACE-TB (NCT03604848)⁽⁴¹⁾ é um ensaio clínico controlado randomizado aberto multicêntrico com pacientes com TBMR. O objetivo é avaliar a viabilidade e os efeitos de esquemas individualizados para TBMR com base em testes moleculares rápidos de sensibilidade dos principais fármacos de segunda linha por meio de sequenciamento de última geração. O ensaio avaliará um esquema mais curto de tratamento (pirazinamida, amicacina, moxifloxacina, protionamida e cicloserina durante 9 ou 12 meses) em pacientes com TBMR comprovadamente sensível a fluoroquinolonas, fármacos injetáveis de segunda linha ou pirazinamida por sequenciamento de última geração.

O TB-TRUST (NCT03867136)⁽⁴²⁾ é um ensaio clínico controlado randomizado aberto multicêntrico, de fase 3, cujo objetivo é avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de um esquema ultracurto de tratamento com tuberculostáticos exclusivamente orais — levofloxacina, linezolida, cicloserina e pirazinamida (ou clofazimina, em caso de resistência à pirazinamida) — em comparação com o esquema mais curto padronizado pela OMS, de 9-11 meses. O desfecho primário é a taxa de sucesso do tratamento sem recidiva em 24 meses. Espera-se que os resultados sejam conhecidos até 2022.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão mostra que muitos estudos observacionais e ensaios clínicos têm demonstrado o potencial de esquemas mais curtos de tratamento de TBS e TBMR. Além de reduzir custos, o uso de esquemas mais curtos pode melhorar a adesão e, consequentemente, a conclusão do tratamento. No entanto, mais estudos, especialmente ensaios clínicos randomizados⁽³²⁾ e ensaios clínicos pragmáticos, são necessários para avaliar esquemas que incluam medicamentos mais novos, medicamentos comprovadamente ou provavelmente eficazes e medicamentos exclusivamente orais na tentativa de dispensar o uso de medicamentos injetáveis.^(43,44) Ressaltou-se recentemente o potencial

Tabela 2. Ensaios clínicos que estão em andamento e avaliam esquemas mais curtos de tratamento de tuberculose multirresistente.

Identificador ClinicalTrials.gov (nome do estudo)	Fase	População estudada	Grupos estudados	Status	Resultados previstos para (ano)
NCT02619994 (MDR-END)	2/3	238 adultos, HIV+ e HIV-	Delamanida, linezolida, levofloxacina e pirazinamida durante 9 ou 12 meses (dependendo do tempo de conversão da cultura de escarro) vs. esquema local de tratamento de TBMR aprovado pela OMS (o esquema da fase intensiva consiste em quatro tuberculostáticos de segunda linha eficazes, inclusive injetáveis, e pirazinamida durante pelo menos 20 meses)	Recrutando	2021
NCT02409290 (STREAM estágio 2)	3	530 adultos e crianças (idade ≥ 15 anos), HIV+ e HIV-	Moxifloxacina, clofazimina, etambutol e pirazinamida diariamente durante 9 meses, inicialmente com isoniazida, canamicina e protionamida diariamente durante 2 meses; ou bedaquilina, clofazimina, etambutol, levofloxacina e pirazinamida diariamente durante 9 meses, inicialmente com isoniazida (altas doses) e protionamida diariamente durante 2 meses (todos elas orais); ou bedaquilina, clofazimina, levofloxacina e pirazinamida diariamente durante 6 meses, inicialmente com isoniazida (altas doses) e canamicina durante 2 meses vs. esquema local de 20-24 meses	Recrutando	2022
NCT02754765 (endTB)	3	750 adultos e crianças (idade ≥ 15 anos), HIV+ e HIV-	Bedaquilina, linezolida, moxifloxacina e pirazinamida diariamente durante 9 meses; ou bedaquilina, linezolida, clofazimina, levofloxacina e pirazinamida diariamente durante 9 meses; ou bedaquilina, linezolida, delamanida, levofloxacina e pirazinamida diariamente durante 9 meses ou delamanida, linezolida, clofazimina, levofloxacina e pirazinamida diariamente durante 9 meses; ou delamanida, clofazimina, moxifloxacina e pirazinamida diariamente durante 9 meses vs. esquema local	Recrutando	2021
NCT02589782 (TB-PRACTECAL)	2/3	630 adultos e crianças (idade ≥ 15 anos), HIV+ e HIV-	Bedaquilina, pretomanida, moxifloxacina e linezolida diariamente durante 6 meses; ou bedaquilina, pretomanida, linezolida e clofazimina diariamente durante 6 meses; ou bedaquilina, pretomanida e linezolida diariamente durante 6 meses (todas elas orais) vs. esquema local	Recrutando	2021
NCT01918397 (Opti-Q)	2	111 adultos (idade > 18 anos), HIV+ e HIV-	Levofloxacina (14, 17 ou 20 mg/kg diariamente) mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses vs. levofloxacina (11 mg/kg diariamente) mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses	Ativo, não recrutando	2020
NCT02333799	3	109 adultos e crianças (idade ≥ 14 anos), HIV+ e HIV-	Estudo de braço único: bedaquilina (200 mg diariamente durante duas semanas e, em seguida, 200 mg três vezes por semana), pretomanida (200 mg diariamente) e linezolida (600 mg duas vezes por dia) durante 6 meses	Ativo, não recrutando	2021
NCT02454205 (NEXT)	2/3	154 adultos (idade > 18 anos), HIV+ e HIV-	Bedaquilina, linezolida, levofloxacina, pirazinamida e altas doses de isoniazida ou etionamida ou terizidona diariamente (todas elas orais) durante 6-9 meses vs. tratamento convencional (canamicina, moxifloxacina, pirazinamida, etionamida e terizidona durante 21-24 meses)	Ativo, não recrutando	2020

TBMR: tuberculose multirresistente; e OMS: Organização Mundial da Saúde.

Tabela 2. Continuação...

Identificador ClinicalTrials.gov (nome do estudo)	Fase	População estudada	Grupos estudados	Status	Resultados previstos para (ano)
NCT03141060	1/2	48 crianças (idade < 18 anos), HIV+ e HIV-	Estudo de braço único: bedaquilina (100 mg duas vezes por dia) mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses	Recrutando	2021
NCT03338621	2c/3	450 adultos, HIV+ e HIV-	Estudo de braço único: bedaquilina, pretomanida, moxifloxacina e pirazinamida durante 6 meses	Recrutando	2022
NCT03086486 (ZeNix)	3	180 adultos e crianças (idade ≥ 14 anos), HIV+ e HIV-	Linezolida (600 ou 1.200 mg diariamente, duplo-cego), bedaquilina (200 mg diariamente durante duas semanas e, em seguida, 100 mg diariamente) e pretomanida (200 mg diariamente) durante 2 ou 6 meses	Recrutando	2021
NCT02354014	2	60 crianças (idade < 18 anos), HIV-	Estudo de braço único: bedaquilina (diariamente durante duas semanas e, em seguida, 3 vezes por semana) mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses	Recrutando	2025
NCT02583048	2	84 adultos (idade > 18 anos), HIV+ e HIV-	Bedaquilina mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses; ou delamanida mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses ou bedaquilina e delamanida mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses	Ativo, não recrutando	2021
NCT03604848 (GRACE-TB)	3	488 adultos (idade ≥ 18 anos), HIV-	Pirazinamida, amicacina, moxifloxacina, protonamida e cicloserina durante 9 ou 12 meses vs. esquema de tratamento de TBMR aprovado pela OMS durante 24 meses	Ainda não recrutando	2024
NCT03867136 (TB-TRUST)	3	354 adultos (idade ≥ 18 anos), HIV-	Levofloxacina, linezolida, cicloserina e pirazinamida (ou clofazimina, em caso de resistência à pirazinamida) durante 6-8 meses vs. esquema mais curto padronizado pela OMS, de 9-11 meses	Ainda não recrutando	2022
NCT01859923	2	37 crianças (idade < 18 anos), HIV+ e HIV-	Delamanida mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses	Ativo, não recrutando	2020
NCT03896685 (endTB-Q)	3	324 adultos e crianças (idade ≥ 15 anos), HIV+ e HIV-	Esquema BeDeCLi: bedaquilina-delamanida-linezolida-clofazimina durante 24 ou 39 semanas vs. esquema local em conformidade com as diretrizes da OMS	Ainda não recrutando	2022
NCT04062201 (BEAT)	3	400 adultos e crianças (idade ≥ 12 anos), HIV+ e HIV-	Bedaquilina, delamanida e linezolida mais levofloxacina e clofazimina durante 6 meses vs. esquema local durante 9 meses	Recrutando	2023

TBMR: tuberculose multirresistente; e OMS: Organização Mundial da Saúde.

do uso de dados programáticos e de meta-análise de dados individuais de pacientes.⁽⁴³⁾

Novas abordagens precisam ser identificadas para diminuir o tempo de tratamento, incluindo a possibilidade de administrar novos medicamentos (bedaquilina e delamanida, por exemplo) em conjunto, pois evidências recentes sugerem que pode ser mais seguro do que se considerou inicialmente.⁽⁴⁵⁾

É importante ressaltar que o monitoramento e controle ativo da segurança de medicamentos, recomendado pela OMS para novos medicamentos e esquemas para tuberculose resistente, deve ser integrado aos programas de combate à tuberculose.^(24,25,46) Além disso, testes de sensibilidade a medicamentos devem estar disponíveis onde novos esquemas serão implantados, a fim de

permitir a identificação de padrões de resistência e evitar a seleção de cepas resistentes a esquemas novos e promissores.^(37,44)

AGRADECIMENTOS

A presente revisão foi realizada no âmbito dos projetos colaborativos da *European Respiratory Society (ERS)/Asociación Latinoamericana de Tórax* e *ERS/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* e do plano de pesquisa operacional do *WHO Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases* (Tradate, ITA-80, 2017-2020-GBM/RC/LDA), bem como no da *Global TB Network*, organizada pela *World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders*.

REFERÊNCIAS

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância das Doenças Transmissíveis [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2019 Dec 1]. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil 2018. [Adobe Acrobat document, 344p.]. Available from: https://www.telelab.aids.gov.br/index.php/biblioteca-telelab/item/download/172_d411f15deeb01f23d9a556619ae965c9
- Grace AG, Mittal A, Jain S, Tripathy JP, Satyanarayana S, Tharyan P, et al. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD012918. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012918.pub2>
- Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700387. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2019 Dec 1]. Global tuberculosis report 2017. [Adobe Acrobat document, 265p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2019 Dec 1]. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Available from: https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/
- Peloquin C. What is the 'right' dose of rifampin?. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(1):3-5.
- Milstein M, Lecca L, Peloquin C, Mitchison D, Seung K, Pagano M, et al. Evaluation of high-dose rifampin in patients with new, smear-positive tuberculosis (HIRIF): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):453. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1790-x>
- Velásquez GE, Brooks MB, Coit JM, Pertinez H, Vásquez DV, Garavito ES, et al. Efficacy and Safety of High-Dose Rifampin in Pulmonary Tuberculosis. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):657-666. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2524OC>
- Svensson EM, Svensson RJ, Te Brake LHM, Boeree MJ, Heinrich N, Konstén S, et al. The Potential for Treatment Shortening With Higher Rifampicin Doses: Relating Drug Exposure to Treatment Response in Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(1):34-41. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy026>
- Grosset JH, Tyagi S, Almeida DV, Converse PJ, Li SY, Ammerman NC, et al. Assessment of clofazimine activity in a second-line regimen for tuberculosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):608-612. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0753OC>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2019 Dec 8]. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment 2019. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>
- Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J, et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(1):17-25. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0498>
- Tang S, Yao L, Hao X, Liu Y, Zeng L, Liu G, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1361-1367. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA3330>
- Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(10):1188-1194. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0075>
- Ammerman NC, Swanson RV, Bautista EM, Almeida DV, Saini V, Omansen TF, et al. Impact of Clofazimine Dosing on Treatment Shortening of the First-Line Regimen in a Mouse Model of Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(7):e00636-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00636-18>
- Job CK, Yoder L, Jacobson RR, Hastings RC. Skin pigmentation from clofazimine therapy in leprosy patients: a reappraisal. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(2 Pt 1):236-241. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(90\)70204-U](https://doi.org/10.1016/0190-9622(90)70204-U)
- Swanson RV, Adamson J, Moodley C, Ngcobo B, Ammerman NC, Dorasamy A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clofazimine in a mouse model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3042-3051. <https://doi.org/10.1128/AAC.00260-15>
- Saini V, Ammerman NC, Chang YS, Tasneen R, Chaisson RE, Jain S, et al. Treatment-Shortening Effect of a Novel Regimen Combining Clofazimine and High-Dose Rifampentine in Pathologically Distinct Mouse Models of Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(6):e00388-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00388-19>
- Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borgia L, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1602445. <https://doi.org/10.1183/13993003.02445-2016>
- Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JWC, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1430-1442. <https://doi.org/10.1183/09031936.00022912>
- Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliman K, Lange C, Tounoussova OS, et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J*. 2007;30(4):623-626. <https://doi.org/10.1183/09031936.00077307>
- Lee JK, Lee JY, Kim DK, Yoon HI, Jeong I, Heo EY, et al. Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):46-55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30480-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30480-8)
- Yew WW, Chan DP, Chang KC. Does linezolid have a role in shortening treatment of tuberculosis?. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(9):1060-1062. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.020>
- Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kukša L, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J*. 2019;54(6):1901522. <https://doi.org/10.1183/13993003.01522-2019>
- Akkerman O, Aleksa A, Alffenaar JW, Al-Marzouqi NH, Arias-Guillén M, Belilovski E, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study. *Int J Infect Dis*. 2019;83:72-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.03.036>
- ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. TBTC Study 31: Rifampentine-containing Tuberculosis Treatment Shortening Regimens (S31/ A5349) [about 12 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02410772?term=NCT02410772&draw=2&rank=1>
- ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for Drug-sensitive Tuberculosis (TRUNCATE-TB) [about 16 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474198?term=NCT03474198&draw=2&rank=1>
- ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. A Randomised Trial to Evaluate Toxicity and Efficacy of 1200mg and 1800mg Rifampicin for Pulmonary Tuberculosis (RIFASHORT) [about 13 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581527?term=NCT02581527&draw=2&rank=1>
- Aung KJ, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(10):1180-1187. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0100>
- Rusen ID, Chiang CY. Building the evidence base for shortened MDR-TB treatment regimens. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(1):1-2. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0776>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2010 Mar; cited 2019 Dec 8]. WHO Handbook for Guideline Development [Adobe Acrobat document, 67p.]. Available from: www.who.int/hiv/topics/mtct/grc_handbook_mar2010_1.pdf
- Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PPJ, Chiang CY, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:353. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-353>
- Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1201-1213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811867>

34. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB (STREAM) [about 22 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290>
35. Moodley R, Godec TR; STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev.* 2016;25(139):29-35. <https://doi.org/10.1183/16000617.0080-2015>
36. Abidi S, Achar J, Neino MMA, Bang D, Benedetti A, Brode S, et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for multidrug-resistant TB. *Eur Respir J.* 2019;1901467. <https://doi.org/10.1183/13993003.01467-2019>
37. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2019 Dec; cited 2019 Dec 26]. Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. [Adobe Acrobat document, 6p.]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2019/WHO_RapidCommunicationMDR_TB2019.pdf?ua=1
38. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs (MDR-END) [about 11 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02619994?term=NCT02619994&draw=2&rank=1>
39. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB) [about 19 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765?term=NCT02754765&draw=2&rank=1>
40. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) (TB-PRACTECAL) [about 16 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782?term=NCT02589782&draw=2&rank=1>
41. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. NGS-Guided(G) Regimens(R) of Anti-tuberculosis(A) Drugs for the Control(C) and Eradication(E) of MDR-TB (GRACE-TB) [about 14 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03604848?term=NCT03604848+%28GRACE-TB%29&draw=2&rank=1>
42. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. Refining MDR-TB Treatment (T) Regimens (R) for Ultra(U) Short(S) Therapy(T) (TB-TRUST) [about 12 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03867136?term=NCT03867136&draw=2&rank=1>
43. Jonathon R. Campbell JR, Falzon D, Mirzayev F, Jaramillo E, Migliori GB, et al. Improving the quality of individual patient data (IPD) for the treatment of multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(3) [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.3201/eid2603.190997>
44. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(10):e93-e142. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST>
45. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, Tadolini M, Visca D, D'Ambrosio L, et al. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review. *Eur Respir J.* 2018;52(1):1800934. <https://doi.org/10.1183/13993003.00934-2018>
46. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2015; cited 2019 Dec 8]. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. [Adobe Acrobat document, 28p.]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTML_TB_2015.28_eng.pdf?sequence=1



Custo da medicina de precisão em um centro de referência para o tratamento de fibrose cística

Fernando Augusto Lima Marson^{1,2,3,4}

AO EDITOR,

Estamos passando por um período emocionante de avanços científicos na assistência ao paciente. O advento da medicina de precisão nos permitiu sonhar com a capacidade de tratar um grande número de doenças em sua raiz. Na fibrose cística (FC), a recente integração da medicina de precisão na rotina de assistência ao paciente permitiu o manejo da expressão da proteína CFTR e trouxe esperança para o tratamento da doença, com melhor qualidade de vida e maior expectativa de vida.

Na FC, a medicina de precisão emprega três medicamentos aprovados pela agência norte-americana *Food and Drug Administration*: ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor), SYMDEKO® (tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor) e KALYDECO® (ivacaftor), todos eles fabricados pela Vertex Pharmaceuticals, Inc. (Boston, MA, EUA). Benefícios clínicos substanciais foram obtidos com uma nova associação medicamentosa (VX-659-tezacaftor-ivacaftor) em comparação com placebo, com mudança de 14 pontos percentuais no VEF₁ em porcentagem do previsto (VEF₁%) em indivíduos com uma mutação F508del e uma mutação de função mínima, além de uma mudança de 10 pontos percentuais no VEF₁% em indivíduos com duas mutações F508del tratados inicialmente com tezacaftor-ivacaftor e, em seguida, com tezacaftor-ivacaftor mais VX-659. Além disso, o tratamento com a associação medicamentosa tripla de VX-455-tezacaftor-ivacaftor foi testado em ensaios clínicos de fase I e II, com melhora significativa no VEF₁%.⁽¹⁻⁵⁾

Os desfechos de ensaios clínicos de FC têm sido notáveis. Embora os resultados iniciais de ensaios clínicos com medicamentos de precisão tenham demonstrado apenas uma ligeira melhora no VEF₁% (< 2-4 pontos percentuais), estudos recentes mostraram melhora significativa na qualidade de vida e expectativa de vida de pacientes com FC. No entanto, a dimensão econômica da medicina de precisão, incluindo o alto custo de desenvolvimento de medicamentos e realização de ensaios, é uma barreira ao uso e implantação de novas terapias. Desde a descoberta de uma nova molécula até a aplicação clínica de um novo medicamento, os custos envolvidos são altos. Na FC, o custo final de novos medicamentos de precisão depende do alto custo dos ensaios clínicos, de cronogramas longos, de dificuldades em recrutar participantes (porque o genótipo do *CFTR* precisa ser identificado), da capacidade limitada de pesquisa clínica, de normas rigorosas, de barreiras administrativas, da coleta e interpretação de dados e de dificuldades em

manter e monitorar a segurança. Além disso, os custos de cuidados de saúde aumentam exponencialmente quando se emprega a medicina de precisão.

Embora a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) seja responsável pela aprovação e regulamentação de medicamentos, os serviços públicos de saúde precisam de mais autorização para distribuir medicamentos gratuitamente à população. Em 2018, o governo brasileiro aprovou o primeiro medicamento de precisão para uso em pacientes com FC no Brasil. No entanto, o paciente é que deve arcar com os custos. O próximo passo seria o apoio do sistema público de saúde para que o medicamento seja fornecido gratuitamente a todos os pacientes com FC com base no genótipo do *CFTR*. No entanto, isso levanta uma questão controversa: de quanto dinheiro dispomos?

No Brasil, aproximadamente 140 pacientes em um centro de referência para o tratamento da FC estão aptos para receber tratamento com medicamento de precisão, com custo total de US\$ 40.308.420 por ano. A classificação das mutações do gene *CFTR* não foi levada em consideração porque a *Food and Drug Administration* não aprovou o uso de medicamentos de precisão para todas as mutações do *CFTR* (Tabela 1),⁽⁶⁾ e os custos foram calculados com base no mercado dos EUA a fim de fornecer uma visão geral internacional do preço do medicamento. Nem nossa instituição nem o sistema público de saúde podem arcar com custos tão altos para tratar uma única doença. Um apoio financeiro de US\$ 123.710.785,70 cobriria os custos de todos os procedimentos hospitalares, inclusive de todas as consultas médicas de rotina. Além disso, o custo do tratamento de pacientes com FC corresponde a cerca de um terço do custo total da manutenção das atividades hospitalares.

Alguns insights podem ajudar a resolver a controvérsia a respeito do custo (estimado) do tratamento de uma doença e de atribuir um preço a algo que não tem preço: a melhoria da saúde. Primeiro, um novo medicamento deve ser prescrito apenas para pacientes que realmente se beneficiarão dele, principalmente com base na resposta individual a medicamentos para FC em culturas de células nasais (de pacientes com variantes dos genes *CFTR* e modificadores).⁽⁷⁻¹⁰⁾ Segundo, todos os genótipos do *CFTR* devem ser identificados para determinar se a medicina de precisão é viável. Terceiro, o governo e a indústria farmacêutica devem discutir custos, benefícios e uma parceria para benefício mútuo. Quarto, as sociedades médicas, os pacientes e suas famílias, organizações não

1. Departamento de Genética Médica e Medicina Genômica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

3. Laboratório de Fisiologia Pulmonar, Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

4. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade São Francisco, Bragança Paulista (SP) Brasil.

Tabela 1. Medicamentos de precisão aprovados para uso no tratamento da fibrose cística em um centro de referência no Brasil, além de uma visão geral do hospital onde se encontra o centro de referência.^a

Medicamentob	n	Custo mensal/ paciente	Custo anual/ paciente	Custo anual total
ORKAMBI® ou SYMDEKO ^{cc}	57	US\$ 26.880	US\$ 322.560	US\$ 18.385.920
ORKAMBI®	76	US\$ 21.583	US\$ 259.000	US\$ 19.884.000
KALYDECO®	5	US\$ 28.675	US\$ 344.100	US\$ 1.720.500
ORKAMBI® ou KALYDECO ^{dd}	2	US\$ 21.583	US\$ 259.000	US\$ 518.000
Total				US\$ 40.308.420
Visão geral do hospital onde se encontra o centro de referência				
Apoio financeiro (universidade e sistema de saúde)		US\$ 123.710.785,70 (R\$ 460.000.000,00) ^e		
Número de leitos		419		
Número de leitos na UTI de adultos		409		
Número de leitos na UTI pediátrica		56		
Ocupação de leitos		85%		
Número de internações		14.442 por ano		
Número de especialidades		47 (580 subespecialidades)		
Número de pacientes tratados no pronto-socorro		69.573 por ano		
Número de pacientes tratados no ambulatório		373.574 por ano		
Área de cobertura		~100 cidades (~5.000.000 habitantes)		
Número de pessoas que circulam pelo hospital		~10.000 por dia		
Número de centros cirúrgicos		16		
Número de procedimentos cirúrgicos		15.509 por ano		
Número de transplantes		485 por ano ^f		
Número de prontuários médicos desde o primeiro ano de atividade		1.000.000		
Número de novos prontuários		~150 por dia		
Número de exames laboratoriais		2.529.209 por ano (mais de 300 tipos diferentes de exames)		
Número de exames radiológicos		146.375 por ano		
Número de exames de medicina nuclear		9.532 por ano		
Número de sessões de radioterapia		47.906 por ano		
Farmácia hospitalar		2.313.771 unidades de medicamentos + 843.265 frascos de soro fisiológico		
Número de bolsas de sangue usadas		6.730 por mês		
Número de luvas cirúrgicas usadas		2.500.000 por ano		
Número de termômetros usados		60 por mês		
Quantidade de água consumida		9.227 m3 por mês		
Quantidade de oxigênio consumido		35.715 m3 por mês		
Número de lençóis usados		2.000 por dia		

^aCom base em Pereira.⁽⁶⁾ ^bORKAMBI®: lumacaftor/ivacaftor em grânulos de 100 mg/125 mg e 150 mg/188 mg para crianças com idade ≥ 2 anos ou em comprimidos de 100 mg/125 mg e 200 mg/125 mg para crianças com idade ≥ 6 anos; SYMDEKO®: tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg e ivacaftor 75 mg para pacientes com idade ≥ 12 anos e genótipo F508del/F508del; KALYDECO®: ivacaftor 150 mg, aprovado para uso em indivíduos com idade ≥ 2 anos e pelo menos uma cópia de uma variante da classe III (E56K, G178R, S549R, K1060T, G1244E, P67L, E193K, G551D, A1067T, S1251N, R74W, L206W, G551S, G1069R, S1255P, D110E, R347H, D579G, R1070Q, D1270N, D110H, R352Q, S945L, R1070W, G1349D, R117C, A455E, S977F, F1074L, R117H, S549N, F1052V ou D1152H). Os preços dos medicamentos foram estipulados pelo fabricante (Vertex Pharmaceuticals, Inc., Boston, MA, EUA). ^cValores referentes ao SYMDEKO®. ^dValores referentes ao ORKAMBI®. ^eCom base na taxa de câmbio em 27/07/18 (US\$ 1,00 = R\$ 3,718). ^fNenhum transplante de pulmão foi realizado durante o período. Observação: Até o momento em que esta carta fora redigida, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ainda não havia aprovado o uso do medicamento SYMDEKO® no país. Portanto, utilizamos como critério os medicamentos aprovados pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* e sua recomendação para o uso dos medicamentos de acordo com a idade a fim de facilitar a comparação de nossos achados com os de outros estudos.

governamentais e pesquisadores devem discutir as possibilidades da medicina de precisão, implantando políticas de adesão aos medicamentos e reduzindo os custos de terapias de longo prazo. Finalmente, a medicina de precisão deve ser empregada no tratamento de outras doenças. Por exemplo, o ataluren é um

medicamento cujo uso no tratamento da FC foi suspenso, embora ainda seja prescrito para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne e de Becker causadas por mutações sem sentido no gene *DMD*.

A medicina de precisão nos dá esperança, e as ferramentas de edição do genoma estão sendo investigadas

para o tratamento da FC. Em longo prazo, a terapia gênica será usada como modelo de tratamento da FC.

A medicina de precisão é eficaz em relação ao custo? O investimento inicial pesado é legítimo? Qual é o custo total da inovação: desenvolver e lançar um novo medicamento e a questão moral do preço e lucro? Esta carta é uma reflexão sobre a aplicação de novas terapias (usando a FC como modelo) e seu impacto financeiro nos sistemas de saúde. Além disso, esta carta convida pacientes, sociedade civil, autoridades governamentais e a indústria farmacêutica a discutir os principais desfechos de novas terapias e marcadores, inclusive anos de vida ajustados pela qualidade.

O gene *CFTR* foi descrito como sendo a causa da FC em 1989. Desde então, sonhamos em tratar a doença em sua raiz. Fizemos um progresso notável com pesquisas sobre variabilidade fenotípica, variantes do *CFTR* e genes modificadores, e devemos continuar a pesquisar e traduzir esses achados em novos métodos diagnósticos e terapias. Embora os altos custos possam ser uma barreira, eles podem ser superados por meio da colaboração de todos os envolvidos. Acreditamos na promessa da medicina de precisão para melhorar a qualidade de vida e a expectativa de vida, e nossos esforços devem estar voltados para permitir que a medicina de precisão cumpra todas as expectativas.

REFERÊNCIAS

1. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>
2. Rehman A, Baloch NU, Janahi IA. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1783. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1510466>
3. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013-2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709846>
4. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1599-1611. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807119>
5. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1612-1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807120>
6. Pereira SV, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Bertuzzo CS, Marson FAL. Novel, rare and common pathogenic variants in the CFTR gene screened by high-throughput sequencing technology and predicted by *in silico* tools. *Sci Rep*. 2019;9(1):6234. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42404-6>
7. Kmit A, Marson FAL, Pereira SV, Vinagre AM, Leite GS, Servidoni MF, et al. Extent of rescue of F508del-CFTR function by VX-809 and VX-770 in human nasal epithelial cells correlates with SNP rs7512462 in SLC26A9 gene in F508del/F508del Cystic Fibrosis patients. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(6):1323-1331. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2019.01.029>
8. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Personalized or Precision Medicine? The Example of Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2017;8:390. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00390>
9. Marson FAL. Disease-modifying genetic factors in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(3):296-308. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000479>
10. de Lima Marson FA, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Personalized Drug Therapy in Cystic Fibrosis: From Fiction to Reality. *Curr Drug Targets*. 2015;16(9):1007-1017. <https://doi.org/10.2174/1389450115666141128121118>



Pneumonia por COVID-19: qual o papel da imagem no diagnóstico?

Jose de Arimateia Batista Araujo-Filho^{1,2} , Marcio Valente Yamada Sawamura^{1,3} ,
André Nathan Costa^{1,3} , Giovanni Guido Cerri^{1,3} , Cesar Higa Nomura^{1,3}

AO EDITOR,

A atual pandemia global de COVID-19 está relacionada a uma doença respiratória aguda causada por um novo coronavírus (SARS-CoV-2), altamente contagioso e de evolução ainda pouco conhecida. Considerando-se a atual definição de caso baseada no diagnóstico de pneumonia, mais de 100.000 casos de infecção por COVID-19 foram confirmados em todo o mundo e a taxa de mortalidade associada tem oscilado em torno de 2%.⁽¹⁾ No entanto, as recentes alterações nos critérios diagnósticos da doença levaram a um aumento da taxa de novos casos e, a cada dia, números e desafios crescentes têm sido motivo de intenso debate sobre o tema pela comunidade científica.

Até o presente momento, a *reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR, reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa) permanece como padrão de referência para o diagnóstico definitivo de infecção por COVID-19, apesar dos relatos de resultados falso-negativos (devido a material celular insuficiente ou técnicas inadequadas de detecção e extração) diante de achados radiológicos positivos.⁽²⁾ Haja vista que os testes laboratoriais atualmente disponíveis talvez não sejam amplamente acessíveis a uma crescente população infectada, novas estratégias de triagem se fazem necessárias. Nesse contexto, a radiografia de tórax não tem sido recomendada como modalidade de imagem de primeira linha diante da suspeita de COVID-19, uma vez que apresenta limitada sensibilidade na detecção de opacidades em vidro fosco e de outros achados pulmonares incipientes da infecção.^(3,4) Por outro lado, embora o uso da TC de tórax como ferramenta de triagem não esteja ainda estabelecido, estudos recentes têm demonstrado um papel central da TC na detecção e gerenciamento precoces das manifestações pulmonares do COVID-19, com alta sensibilidade mas com especificidade ainda limitada.^(3,5)

A maioria dos casos publicados até o momento tem apresentado achados tomográficos semelhantes (Figura 1), predominando alterações alveolares, como opacidades em vidro fosco, consolidações focais e opacidades mistas (incluindo opacidades com halo invertido), geralmente com acometimento bilateral e multifocal, distribuição periférica e predomínio nos campos pulmonares médios, inferiores e posteriores.⁽⁶⁻⁸⁾ Espessamento septal e alterações reticulares sobrepostas às alterações alveolares também foram descritas e refletem o acometimento intersticial concomitante, sobretudo em pacientes em fase avançada (8-14 dias após o aparecimento dos sintomas).⁽⁹⁾ Alterações cicatriciais pulmonares incipientes

(estrias fibróticas) e derrame pleural também foram mais frequentes na fase avançada da doença em comparação às fases iniciais, quando preponderam as alterações alveolares, sobretudo as opacidades em vidro fosco.⁽⁹⁾

A dissociação entre achados clínicos, laboratoriais e de imagem tem sido demonstrada em alguns casos. Estima-se que até 50% dos pacientes infectados por COVID-19 possam apresentar TC de tórax normal nos dois primeiros dias após o aparecimento dos sintomas.⁽⁵⁾ Além disso, pacientes com infecção por COVID-19 confirmada por RT-PCR positivo e TC de tórax normal na admissão e no follow-up após 2-3 semanas⁽¹⁰⁾ constituem evidência suficiente para o atual entendimento de que uma TC de tórax normal não possa ser considerada para a exclusão do diagnóstico, sobretudo em pacientes com início recente dos sintomas.⁽¹¹⁾ Pacientes com alta suspeição clínica,

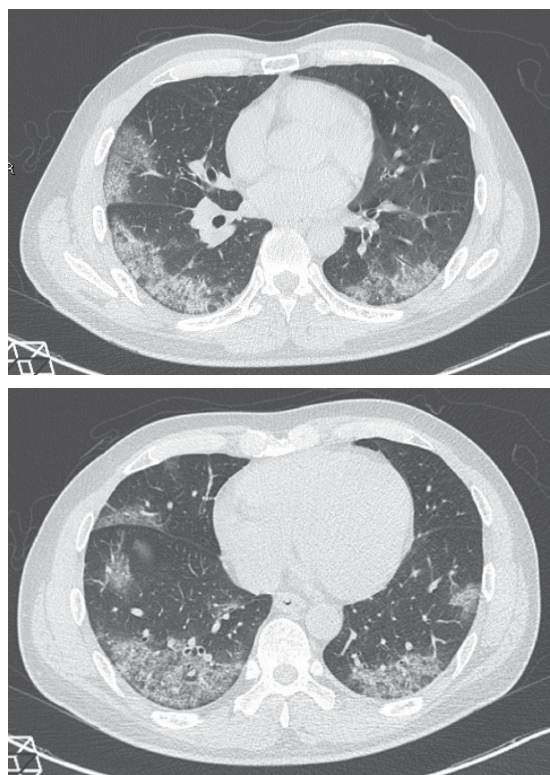


Figura 1. Imagens de TCAR de tórax (cortes axiais) demonstrando opacidades em vidro fosco multifocais e bilaterais, com predomínio periférico e posterior, que são achados pulmonares típicos da infecção por COVID-19 (confirmada laboratorialmente por RT-PCR).

1. Hospital Sirio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

2. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA.

3. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

achados tomográficos típicos e RT-PCR negativo também têm sido observados, quando então recomenda-se que os testes laboratoriais sejam repetidos e o isolamento de contato deva ser considerado.⁽²⁾ Diante dessas possibilidades, os achados da TC de tórax foram excluídos dos critérios diagnósticos de COVID-19 na sexta edição das diretrizes do Programa de Diagnóstico e Tratamento da Pneumonia por Coronavírus propostas pela Comissão Nacional de Saúde da China.⁽¹²⁾ Todavia, até que novos estudos em andamento sobre o papel da TC na pneumonia por COVID-19 sejam publicados, uma análise integrada dos aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos deve ser preconizada, objetivando o diagnóstico precoce da doença.

Como conclusão, a TC não deve ser usada na triagem de COVID-19 em pacientes assintomáticos,

devendo ser considerada em pacientes hospitalizados, sintomáticos ou em situações clínicas específicas. Os achados tomográficos da pneumonia por COVID-19 são inespecíficos, semelhantes aos de outras infecções pulmonares, e variam de acordo com a fase de acometimento da doença, devendo mandatoriamente ser correlacionados com evidências clínicas e laboratoriais da infecção por COVID-19. Até o presente momento, recomenda-se que o diagnóstico final da doença seja confirmado por teste positivo de RT-PCR ou sequenciamento genético. Clínicos e radiologistas devem estar familiarizados com o espectro de acometimento do COVID-19, estando vigilantes para identificar e tratar precocemente os pacientes acometidos, que podem ter poucos sintomas clínicos, achados normais na TC de tórax e até mesmo testes laboratoriais iniciais negativos.

REFERÊNCIAS

1. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the Uncharted [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMe2002387. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2002387>
2. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing [published online ahead of print, 2020 Feb 12]. *Radiology*. 2020;200343. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>
3. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China [published online ahead of print, 2020 Feb 21]. *Radiology*. 2020;200490. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>
4. Ng M-Y, Lee EY, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1):e200034. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200034>
5. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel [published online ahead of print, 2020 Feb 27]. *Radiology*. 2020;200527. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200527>
6. Kanne JP. Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist [published online ahead of print, 2020 Feb 4]. *Radiology*. 2020;200241. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200241>
7. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) [published online ahead of print, 2020 Feb 4]. *Radiology*. 2020;200230. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>
8. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. [published online ahead of print, 2020 Feb 6]. *Radiology*. 2020;200274. doi: 10.1148/radiol.2020200274 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200274>
9. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;1-8. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22975>
10. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30099-2. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>
11. Yang W, Yan F. Patients with RT-PCR Confirmed COVID-19 and Normal Chest CT [published online ahead of print, 2020 Mar 6]. *Radiology*. 2020;200702. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200702>
12. General Office of National Health Committee. Office of State Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice on the issuance of a program for the diagnosis and treatment of novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (trial version 6) [text in Chinese; published in 2020 Feb 19].



Análise da incidência da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* entre profissionais de saúde da atenção básica em duas capitais do Brasil

Otávio Caliar Lima^{1,2} , Fernanda Mattos de Souza^{2,3} ,
Thiago Nascimento do Prado^{1,2} , Romildo Luiz Monteiro Andrade⁴ ,
Ethel Leonor Noia Maciel^{1,2}

AO EDITOR,

Estima-se que um quarto da população mundial tenha infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB), o que gera potenciais novos casos de tuberculose ativa.⁽¹⁾ A maioria dos casos que progridem para a doença ativa ocorre nos primeiros 2-5 anos após a exposição ao caso índice de tuberculose.⁽²⁾ Os profissionais de saúde que apresentam conversão aos testes para a ILTB — prova tuberculínica (PT) ou *interferon-gamma release assay* (IGRA, ensaio de liberação do interferon-gama) — estão sob esse risco de adoecimento. Diante disso, o Ministério da Saúde⁽³⁾ recomenda o monitoramento anual desse grupo para a ILTB e a prescrição da profilaxia para aqueles casos que apresentarem conversão a qualquer um dos testes utilizados para o diagnóstico dessa infecção.

No presente estudo foi utilizado o teste QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF; Quiagen, Hilden, Alemanha), um IGRA, para avaliar a incidência da ILTB entre profissionais da atenção básica à saúde em duas cidades brasileiras: Vitória (ES) — taxa de incidência = 40/100.000 habitantes — e Manaus (AM) — taxa de incidência = 71/100.000 habitantes.

Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, realizado entre 2011 e 2013, em profissionais da atenção básica à saúde (médicos, enfermeiros, auxiliares ou técnicos em enfermagem e agentes comunitários de saúde) submetidos a QTF em dois momentos diferentes, entre 18 e 24 meses de acompanhamento.

Todos os profissionais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A coleta das amostras de sangue para a realização de QTF e do teste rápido para HIV e demais detalhes metodológicos foram realizados conforme descrito por de Souza et al.⁽⁴⁾

Em 2013, foi realizada a segunda avaliação da coorte. Além dos critérios de inclusão anteriores, consideramos como critério de inclusão, para a segunda etapa do estudo, ter apresentado resultado negativo no primeiro QTF. Para minimizar a variabilidade, protocolos semelhantes foram utilizados para os testes basais e no acompanhamento.

Como naquela ocasião o resultado do QTF não era padronizado para o diagnóstico da ILTB no Brasil,⁽⁵⁾ os participantes com resultados positivos na primeira etapa foram avaliados por um médico infectologista,

que considerou os resultados de QTF e PT. Logo, aqueles com conversão à PT foram encaminhados ao Programa de Controle de Tuberculose.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo, localizada na cidade de Vitória (ES) (Protocolo no. 007/10, março de 2010). Todas as informações foram codificadas e armazenadas anonimamente em um banco de dados criado em Microsoft Excel for Windows. Para a análise descritiva, foi utilizado o software Stata, versão 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX, EUA), e foi incluída a estimativa do risco de conversão a QTF por meio do método atuarial *Cumulative Incidence Based on the Life-Table Interval Approach (Actuarial Life Table)*.^(6,7) Nesse método, a probabilidade cumulativa do evento durante um determinado intervalo de tempo ($t_0 - t$) é a proporção de novos eventos durante esse período, sendo o denominador a população inicial (N_0) corrigida pelas perdas (W) que, como pressuposto, se distribuem homogeneamente no intervalo de tempo considerado; por isso, na média, é como se todas as perdas ocorressem no meio do período de observação ($W/2$), conforme a equação^(6,7):

$$R_{(t_0-t)} = \frac{1}{(N_0 - (\frac{W}{2}))}$$

onde $t_0 - t$ é o intervalo de tempo considerado (entre 18 e 24 meses); I é o número de casos novos em $t_0 - t$ (12 profissionais de saúde converteram a QTF); N_0 é o número de indivíduos sob risco no início do período de seguimento (339 profissionais de saúde); e W é o número de perdas em $t_0 - t$ (276 profissionais de saúde).

Na primeira etapa do estudo, 339 profissionais de saúde foram avaliados. Entre eles, 303 (89,4%) eram mulheres, e a mediana [intervalo interquartil] da idade foi de 41 [26-63] anos.

A prevalência de ILTB de acordo com o QTF na primeira etapa foi de 23,3%. Com isso, 260 profissionais de saúde foram elegíveis para o seguimento, posto que apresentaram resultado negativo para o primeiro QTF. Devido à rotatividade desses profissionais na rede pública, acrescido da ausência dos mesmos nas unidades de saúde

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

2. Laboratório de Epidemiologia – LABEPI – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

3. Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

4. Núcleo de Epidemiologia Hospitalar, Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória (ES) Brasil.

no dia agendado, 63 profissionais de saúde (24,2%) estavam disponíveis para realizar a segunda avaliação.

A mediana da idade na segunda etapa foi de 46 [39-53] anos, 10 indivíduos (16,4%) afirmaram ser portadores de alguma morbidade, e apenas 7 (11,1%) referiram ter convivido com alguém com tuberculose nos últimos 2 anos. Em relação às características ocupacionais e de biossegurança, 44 indivíduos (69,8%) relataram assistência à pacientes portadores de tuberculose nos últimos 2 anos, e 40 (64,4%) referiram que nem sempre havia disponibilidade de uso da máscara N95.

Ao considerar as perdas aleatórias e a razão do cálculo proposto, a probabilidade de conversão a QTF entre 18 e 24 meses de acompanhamento foi de 7,4%.

Estudos realizados em países de baixa e média renda revelaram que a taxa de conversão a IGRA em profissionais de saúde variou de 10-30%.⁽⁸⁾ Em estudos realizados na atenção básica e secundária em países com alta taxa de incidência da tuberculose, ao se considerar o nível de atenção à saúde, a taxa de conversão a IGRA variou de 14-22%.⁽⁹⁾ Na atenção terciária, em um estudo realizado na Índia, essa taxa foi de 11,6%.⁽¹⁰⁾ Contudo, nenhum desses estudos considerou as perdas de seguimento no cálculo da incidência de conversão a IGRA.

Este foi o primeiro estudo a fornecer estimativas da incidência da ILTB na atenção básica no Brasil e a utilizar um IGRA como teste diagnóstico para a avaliação dessa medida de frequência. Contudo, há algumas limitações do estudo: a perda de seguimento foi alta (em torno de 75%) e, como não havia um teste de referência para o diagnóstico da ILTB, a estimativa da incidência dessa infecção pode ter sido influenciada pelo desempenho do QTF.

Entre as estratégias propostas para o alcance do controle da tuberculose pela Organização Mundial da Saúde e pela estratégia *End TB*, destaca-se a importância do diagnóstico e tratamento da ILTB como uma das ações capazes de imprimir as necessárias mudanças nessas ações programáticas. Por fim, avaliar, monitorar e tratar adequadamente pessoas sob o risco de ILTB, como os profissionais de saúde, são, sem dúvida, algumas das ações que podem contribuir para o fim da tuberculose como epidemia até 2035.

APOIO FINANCEIRO

O presente estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Edital Universal no. 14/2009) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo (FAPES; Edital Universal no. 012/11).

REFERÊNCIAS

- Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ*. 2018;362:k2738. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2738>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2018; cited 2019 Mar 10]. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. [internet]. 2018. Available from: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
- de Souza FM, do Prado TN, Pinheiro Jdos S, Peres RL, Lacerda TC, Loureiro RB, et al. Comparison of interferon- γ release assay to two cut-off points of tuberculin skin test to detect latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in primary health care workers. *PLoS One*. 2014;9(8):e102773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102773>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- Jekel JF, Katz DL, Elmore JG, Wild D. Epidemiology, biostatistics, and preventive medicine. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2007.
- Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology: Beyond the Basics. 4th ed. Burlington (MA): Jones & Bartlett Learning; 2018.
- Apriani L, McAllister S, Sharples K, Alisjahbana B, Ruslami R, Hill PC, et al. Latent tuberculosis infection in health care workers in low- and middle-income countries: an updated systematic review. *Eur Respir J*. 2019;53(4). pii: 1801789. <https://doi.org/10.1183/13993003.01789-2018>
- Machado PC, Valim ARM, Maciel ELN, Prado TN, Borges TS, Daronco A, et al. Comparison of tuberculin test and interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis in Community Health Workers, State of Rio Grande do Sul, Brazil, 2012 [Article in Portuguese]. *Epidemiol Serv Saude*. 2014;23(4):675-681. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000400009>
- Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(3):349-55. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-472OC>



Diagnóstico bacteriológico de tuberculose na população privada de liberdade: ações desenvolvidas pelas equipes de atenção básica prisional

Karine Zennatti Ely¹, Renata Maria Dotta², Carla Adriane Jarczewski³,
Andréia Rosane de Moura Valim¹, Lia Gonçalves Possuelo¹

AO EDITOR,

A tuberculose é um grave problema de saúde pública nas instituições penais brasileiras, atingindo 1.236 casos/100.000 habitantes.⁽¹⁾ Em cinco anos, a população privada de liberdade (PPL) do estado do Rio Grande do Sul (RS) cresceu 28%, somando 40 mil presos em 2018. No mesmo período, a prevalência de tuberculose na PPL passou de 1.995 casos/100.000 habitantes para 2.488 casos/100.000 habitantes.^(2,3)

A Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Pessoas Privadas de Liberdade no Sistema Prisional (PNAISP) prevê equipes de atenção básica prisional (EABp) como estratégia para assegurar o direito à saúde da PPL. As EABp integram a Rede de Atenção à Saúde, com a função de qualificar a atenção básica no âmbito prisional e a articulação territorial.⁽⁴⁾ As atribuições incluem a vigilância epidemiológica efetiva e em tempo oportuno de doenças infectocontagiosas, como a tuberculose.⁽⁵⁾ No RS, a cobertura das EABp atinge aproximadamente 70% da PPL.⁽⁶⁾ Coberturas maiores dependem da adesão municipal a PNAISP.

O diagnóstico bacteriológico de tuberculose pulmonar (TBP) é realizado pela identificação de sintomáticos respiratórios (SR) e exames laboratoriais. A PPL é considerada uma população específica, de alta vulnerabilidade. A tosse por duas semanas ou mais classifica o preso como SR. A pesquisa bacteriológica é realizada por baciloscopia direta, cultura para micobactérias, teste de sensibilidade e teste rápido molecular (TRM).^(7,8)

A fim de levantar dados sobre ações de diagnóstico bacteriológico de TBP na PPL atendida pelas 29 EABp do RS, foi enviado por e-mail um questionário eletrônico na plataforma LimeSurvey. Foram solicitados dados referentes ao período entre janeiro e dezembro de 2017. Os dados quantitativos foram analisados por meio do programa IBM SPSS Statistics, versão 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA). Os valores foram expressos em frequências absolutas e relativas.

A presente pesquisa é um braço do projeto intitulado "Análise da dinâmica de transmissão e das estratégias de controle da tuberculose no contexto prisional do Rio Grande do Sul", aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul, localizada na cidade de Santa Cruz do Sul (RS), sob o protocolo no. 2.170.472, atendendo a Resolução no. 466/2012. Todos

os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Das 29 EABp, 22 (75,9%) responderam os questionários: 14 (48,3%) no prazo estipulado e 8 (27,6%) após novo contato por e-mail ou telefone. Um total de 15.529 presos, sendo 14.634 (94,2%) homens, estava sob responsabilidade dessas EABp no período estudado, representando 55% da PPL com cobertura de EABp no RS. Dezesesseis equipes (72,7%) relataram completude do quadro de profissionais recomendados pela legislação vigente.

As ações de diagnóstico bacteriológico de TBP realizadas pelas EABp em 2017 estão resumidas na Tabela 1. O número de SR identificados (N = 3.516) poderia ser maior, pois a triagem para tuberculose na porta de entrada e a identificação de SR não eram realizadas pela totalidade das EABp. Um estudo realizado em Santa Cruz do Sul, em 2010, identificou uma prevalência de 20,6% de SR na PPL.⁽⁹⁾

Os casos novos diagnosticados, a partir dos exames de baciloscopia, cultura de escarro e TRM, foram somados àqueles que já estavam em tratamento, o que resultou em 463 casos de TBP em 2017, refletindo uma prevalência de 2.981/100.000 habitantes. Estudos prévios relataram prevalências inferiores, que variaram de 1.236/100.000 habitantes na PPL no Brasil a 1.898/100.000 habitantes em prisões do sul do país.^(1,8,9)

A baciloscopia de escarro é o principal exame diagnóstico, com capacidade de detecção de 60% a 80% dos casos de TBP.⁽⁷⁾ Dezoito (81,8%) EABp relataram estar preparadas para a realização da coleta de escarro. A cultura para micobactérias está indicada para a PPL, independentemente do resultado da baciloscopia, pois aumenta em 30% o diagnóstico bacteriológico de tuberculose.⁽⁷⁾ Observou-se no presente estudo que 9 EABp (40,9%) seguiam a recomendação. Os principais motivos para que a recomendação não fosse seguida foram desconhecimento, inexistência de fluxo de trabalho e indisponibilidade de referência regional para a realização dos exames. O resultado da cultura confirma a infecção por micobactéria, a identificação da espécie caracteriza a tuberculose, e o teste de sensibilidade demonstra se há resistência aos fármacos de primeira linha utilizados para o tratamento da tuberculose.⁽⁷⁾

Os TRM para tuberculose estavam disponíveis de forma rotineira em 3 EABp (13,6%), que diagnosticaram 309

1. Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC – Santa Cruz do Sul (RS) Brasil.

2. Programa Estadual de Saúde Prisional, Secretaria Estadual da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul – SES/RS – Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Hospital Sanatório Partenon. Programa Estadual de Controle da Tuberculose. Secretaria Estadual da Saúde – SES/RS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Tabela 1. Ações de diagnóstico bacteriológico de tuberculose pulmonar realizadas pelas equipes de atenção básica prisional (N = 22). Rio Grande do Sul, 2017.

Ações de diagnóstico	EABp ^a		Ações realizadas, n
	n	%	
Triagem para tuberculose	14	48,3	6.379
Identificação de sintomático respiratório	16	72,7	3.516
Baciloscopia de escarro	18	81,8	3.637
Cultura de escarro	16	72,7	2.005
Testes de sensibilidade	10	45,5	551
Testes rápidos moleculares	3	13,6	2.239

EABp: equipe de atenção básica prisional. ^aEABp que realizaram as ações de diagnóstico.

casos (70,1%) de tuberculose, sendo responsáveis por 8.040 presos (51,7%). O TRM tem grande relevância para o rápido diagnóstico, início do tratamento, detecção da resistência à rifampicina e aumento da detecção de casos de tuberculose em pacientes com baciloscopia negativa.⁽⁷⁾ As EABp que dispõem de TRM para o diagnóstico de tuberculose são aquelas que dispõem de estrutura laboratorial e apresentam uma demanda significativa de baciloskopias conforme preconiza o Ministério da Saúde.⁽¹⁰⁾

Uma EABp não solicitou exames diagnósticos laboratoriais para TBP. Quatro EABp, de presídios de pequeno porte no interior do estado, não diagnosticaram nenhum caso de tuberculose, sendo que 3 dessas conjuntamente investigaram 23 pacientes, sendo responsáveis por 250 presos (1,6%). De forma geral, 18 EABp (81,8%) desenvolviam ações de diagnóstico bacteriológico de TBP na PPL.

Nessa amostra, 4 EABp (18,2%) relataram questionar o preso sobre a presença de tosse ao ingresso no sistema prisional. A triagem para tuberculose na porta de entrada e a busca ativa periódica de SR são estratégias relevantes para o controle da tuberculose, pois permitem a detecção precoce e a interrupção da cadeia de transmissão da doença.⁽⁷⁾

As equipes relataram dificuldades no preenchimento do questionário devido a troca frequente ou falta

de profissional de referência, falta/inadequação de registros, desconhecimento técnico e falta de protocolos para o desenvolvimento das ações de diagnóstico bacteriológico de TBP, que configuraram limitações do presente estudo.

Os profissionais de saúde também informaram que a efetivação dos fluxos dependia em grande parte dos profissionais da segurança, que o efetivo de trabalhadores era insuficiente para a demanda e que as estruturas físicas eram inadequadas para o atendimento em saúde.

Em suma, identificamos um conjunto de estratégias efetivas para o diagnóstico de TBP nas instituições penais do RS, limitando a carga da doença, seu custo econômico e social, o que diminui a transmissão da doença para a população geral. Entretanto, há necessidade de monitoramento, organização dos fluxos de trabalho, educação permanente e capacitação dos trabalhadores de saúde e da segurança para qualificar ações de diagnóstico realizadas pelas EABp.

APOIO FINANCEIRO

O presente estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES); Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

- Macedo LR, Maciel ELN, Struchiner CJ. Tuberculosis in the Brazilian imprisoned population, 2007-2013. *Epidemiol Serv Saude.* 2017;26(4):783-794. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000400010>
- Rio Grande do Sul. Superintendência dos Serviços Penitenciários-SUSEPE [homepage on the Internet]. Porto Alegre: SUSEPE; [cited 2018 Oct 20]. Mapa prisional 2018. Available from: <http://susepe.rs.gov.br/capa.php>
- Reis AJ, Bavaresco ACW, Busatto C, Franke B, Hermes V, Valim ARM, et al. Tuberculose: características e prevalência na população privada de liberdade de sistemas de saúde prisional do Rio Grande do Sul - Brasil. *Rev Jovens Pesq.* 2014;4(3):18-27. <https://doi.org/10.17058/rjp.v4i3.4639>
- Freitas RS, Zermiani TC, Nievola MTS, Nasser JN, Ditterich RG. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Pessoas Privadas de Liberdade no Sistema Prisional: uma análise do seu processo de formulação e implantação. *Rev Pol Publ.* 2016; 20(1):171-84. <https://doi.org/10.18764/2178-2865.v20n1p171-184>
- Callou Filho CR, Leite JGG, Júnior CPS, Lopes JHB, Souza ES, Saintrain MVL. Saúde prisional e a relação com a tuberculose: revisão integrativa. *Rev Interfaces.* 2017;5(1):26-32.
- Rio Grande do Sul. Atenção Básica do RS [homepage on the Internet]. Porto Alegre: Atenção Básica do RS; [cited 2018 Oct 20]. Saúde da População Prisional. Available from: <https://atencaobasica.saude.rs.gov.br/saude-da-populacao-prisional>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
- Pelissari DM, Kuhleis DC, Bartholomay P, Barreira D, Oliveira CLP, de Jesus RS, et al. Prevalence and screening of active tuberculosis in a prison in the South of Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(10):1166-1171. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0526>
- Pereira CP, Borges TS, Daronco A, Valim ARM, Carneiro M, Becker D, et al. Prevalência de sintomáticos respiratórios e tuberculose ativa. *Rev Epidemiol Control Infect.* 2013;3(3):99-104. <https://doi.org/10.17058/reci.v3i3.4059>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: primeiro ano da implantação. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.



“Pensando dentro da caixa”: cuidados com o nebulizador, armazenamento seguro e risco de infecção na fibrose cística

Lauren Alexander^{1,2} , Jane Carson^{1,2} , John McCaughan^{1,3} ,
John Edmund Moore^{1,4} , Beverly Cherie Millar^{1,4}

AO EDITOR,

Recomenda-se aos pacientes com fibrose cística (FC) que lavem e desinfetem seus nebulizadores regularmente, idealmente após cada uso,⁽¹⁾ tanto para garantir a manutenção adequada dos dispositivos (para que a liberação de medicamentos seja ideal) como para minimizar os riscos de infecção. No entanto, as práticas de higiene de nebulizadores variam dependendo do paciente — pediátrico^(2,3) ou adulto — e do ambiente — doméstico⁽²⁾ ou hospitalar.⁽⁴⁾ Recentemente, Riquena et al.⁽⁵⁾ demonstraram a contaminação de 71,6% dos nebulizadores usados por pacientes com FC cronicamente colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. Os nebulizadores estavam contaminados por organismos clinicamente significativos, incluindo *Stenotrophomonas maltophilia* (11,9%), *P. aeruginosa* não mucoide (4,8%), *Staphylococcus aureus* (4,8%) e complexo *Burkholderia cepacia* (2,4%), bem como por leveduras e fungos filamentosos. De modo geral, essa contaminação foi exacerbada pelo uso de água da torneira e pela secagem dos nebulizadores ao ar livre, além da higienização ruim dos nebulizadores por parte dos pacientes.

Recentemente, os centros de FC do Reino Unido chamaram a atenção para a prática comum de lavar e armazenar dispositivos limpos em caixas plásticas lacradas.⁽⁴⁾ Como não há evidências na literatura a respeito dos microrganismos encontrados nas caixas de armazenamento de nebulizadores, examinamos a microbiologia de caixas desse tipo usadas por pacientes durante internações hospitalares. Nosso objetivo foi contribuir com recomendações de práticas seguras de armazenamento de nebulizadores após a limpeza/desinfecção.

Coletamos 24 caixas plásticas descartáveis de armazenamento (dimensões aproximadas: 152 mm de comprimento × 98 mm de largura × 68 mm de profundidade) usadas durante a internação hospitalar de 15 pacientes pediátricos e uma caixa controle nova/jamais usada. Todas as análises microbiológicas foram realizadas às cegas. Culturas microbiológicas foram realizadas assepticamente em cada caixa por meio da adição de 18 mL de salina peptonada a 0,1% (p/v) (CM0733; Oxoid Ltd., Basingstoke, Reino Unido) e da agitação do diluente durante 10 min. O líquido resultante foi cultivado aerobicamente em ágar Columbia (CM0331; Oxoid Ltd.) suplementado com sangue desfibrinado de cavalo a 5% (v/v) (SR0050; Oxoid Ltd.) a 37°C/48 h, bem como em

caldo de enriquecimento não seletivo (Mueller-Hinton Broth; CM0405; Oxoid Ltd.) a 37°C/48 h e em ágar Sabouraud dextrose com cloranfenicol (PO0161; Oxoid Ltd.) a 25°C/5 dias, para a detecção de leveduras/fungos. As colônias bacterianas resultantes foram identificadas por meio de espectrometria de massa (*matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry*), e as colônias fúngicas foram identificadas por meio de sequenciamento de espaçadores internos transcritos/PCR/DNA. A análise microbiológica das caixas foi em seguida comparada à microbiologia contemporânea do escarro dos respectivos pacientes.

Em 80% dos pacientes, pelo menos uma das caixas de armazenamento apresentou resultado positivo para bactérias (Tabela 1). No geral, 20 caixas (83%) apresentaram resultado positivo para bactérias; entretanto, a maioria (65%) apresentou taxa de contaminação < 10³ UFC/caixa, ao passo que 15% das caixas positivas apresentaram taxa de contaminação de 10³-10⁴ UFC/caixa; o restante (20%) apresentou taxa de contaminação de 10⁴-10⁵ UFC/caixa. A caixa mais contaminada apresentou taxa de contaminação de 5,4 × 10⁴ UFC/caixa. A diversidade bacteriana revelou um predomínio de flora Gram-positiva, com 15 gêneros e 22 espécies. *Micrococcus luteus* e *Dermaococcus nishinomiyaensis* foram as espécies mais comumente isoladas; estafilococos coagulase-negativos e estreptococos (orais) do grupo viridans apresentaram a maior diversidade de espécies em seus respectivos gêneros. As bactérias Gram-negativas foram a minoria (8,3% das espécies bacterianas isoladas): *Stenotrophomonas maltophilia* e *Neisseria flava/perflava/subflava*. Fungos foram isolados em 4 (26,7%) de 15 caixas e incluíram *Penicillium* sp., *Penicillium expansum*, *Cladosporium* sp. e *Candida albicans*.

À exceção de *Stenotrophomonas maltophilia*, nenhum dos organismos identificados pertencia ao grupo dos que são considerados os principais patógenos da FC. Nenhuma das caixas apresentou crescimento de organismos contemporâneos aos encontrados no escarro dos pacientes (Tabela 1). A maioria dos organismos identificados era oriunda da pele, boca ou garganta/orofaringe. Diferentemente do estudo de Riquena et al.,⁽⁵⁾ um estudo recente realizado nos EUA⁽³⁾ demonstrou que nebulizadores usados por pacientes pediátricos com FC estavam contaminados; os contaminantes microbianos mais frequentemente observados foram estreptococos viridans, *Micrococcus* sp., estafilococos coagulase-negativos

1. Northern Ireland Working Group on Nebuliser Care and Hygiene in Cystic Fibrosis, Belfast, Northern Ireland.

2. Northern Ireland Paediatric CF Centre, Department of Physiotherapy, Royal Belfast Hospital for Sick Children, Belfast, Northern Ireland.

3. Department of Medical Microbiology, Royal Group of Hospitals, Belfast, Northern Ireland.

4. Northern Ireland Public Health Laboratory, Department of Bacteriology, Belfast City Hospital, Lisburn Road, Belfast, Northern Ireland.

Tabela 1. Comparação entre os contaminantes microbianos encontrados em caixas plásticas usadas para armazenar nebulizadores e a microbiologia contemporânea de escarro em pacientes com fibrose cística.

Paciente	Caixa	Escarro
1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2	<i>Micrococcus luteus</i> , <i>Dietzia cinnamea</i>	SARM
3	<i>Staphylococcus capitis</i> , <i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i> , <i>Kocuria rhizophila</i> , <i>Corynebacterium afermentans</i> , <i>Paenibacillus macerans</i> , <i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
4	<i>Micrococcus luteus</i> , <i>Gemella haemolysans</i> , <i>Streptococcus sanguinis</i> , <i>Rothia aeria</i> , <i>Rothia dentocariosa</i> , <i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i> , <i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Kocuria rhizophila</i> , <i>Streptococcus parasanguinis</i> , <i>Rothia mucilaginosa</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
5	<i>Streptococcus parasanguinis</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Streptococcus sp.</i> , <i>Neisseria flava</i> , <i>Neisseria perflava</i> , <i>Neisseria subflava</i>	Leveduras
6	<i>Staphylococcus warneri</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Microbacterium paraoxydans</i> , <i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Penicillium expansum</i> , <i>Penicillium spp.</i> , <i>Candida albicans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
7	Sem crescimento	SARM
8	<i>Micrococcus luteus</i>	ABPA de longa duração
9	<i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Streptococcus sanguinis</i> , <i>Streptococcus parasanguinis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
10	<i>Micrococcus luteus</i> , <i>Bacillus sp.</i> , fungo não identificado	<i>Staphylococcus aureus</i>
11	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
12	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i> , <i>Cladosporium spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
13	<i>Brevibacillus sp.</i> , <i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i> , fungo não identificado	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
14	Sem crescimento	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , ABPA
15	Sem crescimento	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Controle	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Nova caixa controle

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; e ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica.

e *Candida albicans*. Nossos achados em relação às caixas de armazenamento concordam plenamente com os do estudo realizado nos EUA⁽³⁾ no que tange à contaminação bacteriana. Além disso, nosso estudo demonstrou a presença de leveduras e fungos, como o fez o estudo realizado no Brasil.⁽⁵⁾ Os fungos podem ter ocorrido em virtude de secagem inadequada das peças do nebulizador antes do armazenamento, o que enfatiza a importância da secagem completa antes do armazenamento.

Portanto, qual é a relevância da ampla contaminação das caixas de armazenamento por organismos orais e ambientais? Embora não se acredite que os organismos detectados sejam clinicamente significativos, eles podem abrigar determinantes genéticos de resistência a antibióticos e, se nebulizados, poderiam atuar como um reservatório para que esses determinantes fossem transferidos horizontalmente para patógenos estabelecidos da FC no pulmão, aumentando assim a carga de resistência antimicrobiana. São, portanto, necessários estudos para elucidar o potencial desses eventos de transferência horizontal de genes de organismos não patogênicos para organismos patogênicos.

A eficiência da limpeza e desinfecção do nebulizador afetará diretamente o estado de higiene das caixas usadas para seu armazenamento. Portanto, em conformidade com as evidências atuais, os pacientes devem lavar e desinfetar seus nebulizadores após cada uso, por meio de esterilização a vapor em um esterilizador de mamadeiras, e deixá-los no esterilizador até que seja necessário usá-los novamente.⁽⁶⁾ Caso o armazenamento no esterilizador a vapor não seja prático, é preciso que, após a esterilização, o nebulizador seja completamente seco ao ar e colocado sobre papel absorvente em uma caixa de armazenamento limpa e específica para esse propósito, separada daquela usada para lavar o nebulizador.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram para o desenho, execução, análise e redação desta carta.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Todos os autores são membros do Northern Ireland Working Group on Nebuliser Care and Hygiene in Cystic Fibrosis (Grupo de Trabalho da Irlanda do Norte sobre

Cuidados e Higiene de Nebulizadores na Fibrose Cística), que recebeu um subsídio educacional médico irrestrito da *Vertex Pharmaceuticals Incorporated* (Subsídio n. ME-2015-104608). A *Vertex Pharmaceuticals*

Incorporated não teve nenhuma participação no desenho do estudo; na coleta, análise e interpretação dos dados; na redação do artigo; na decisão de enviar o artigo para publicação.

REFERÊNCIAS

1. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, et al. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35 Suppl 1:S1-S67. <https://doi.org/10.1086/676882>
2. MacFarlane M, Carson L, Crossan A, Bell J, Moore JE, Millar BC. Nebuliser cleaning and disinfection practice in the home among patients with cystic fibrosis. *J Infect Prev*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1177/1757177419855603> [Epub ahead of print]
3. Murray TS, O'Rourke TK Jr, Feinn R, Drapeau G, Collins MS. Nebulizer cleaning and disinfection practices in families with cystic fibrosis: The relationship between attitudes, practice and microbe colonization. *J Cyst Fibros*. 2019. pii: S1569-1993(19)30112-2. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.05.008> [Epub ahead of print]
4. Bell J, Moore JE, Millar BC. Cleaning of inpatient nebulizer devices in cystic fibrosis patients: the urgent need for universal guidelines. *J Hosp Infect*. 2018;100(3):e64-e66. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.06.025>
5. Riquena B, Monte LFV, Lopes AJ, Silva-Filho LVRFD, Damasceno N, Aquino EDS, et al. Microbiological contamination of nebulizers used by cystic fibrosis patients: an underestimated problem. *J Bras Pneumol*. 2019;45(3):e20170351. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170351>
6. Hohenwarter K, Prammer W, Aichinger W, Reychler G. An evaluation of different steam disinfection protocols for cystic fibrosis nebulizers. *J Cyst Fibros*. 2016;15(1):78-84. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.07.005>



Pneumonia por COVID-19 e o sinal do halo invertido

Lucas de Pádua Gomes de Farias¹ , Daniel Giunchetti Strabelli¹ ,
Márcio Valente Yamada Sawamura¹

Paciente do sexo masculino, 56 anos, com bronquite crônica, relata piora da dispneia habitual há uma semana da admissão hospitalar, evoluindo com necessidade progressiva da suplementação de oxigênio, febre, tosse produtiva e hemoptise não massiva nas últimas 24 h.

A TC multidetectors do tórax evidenciou acometimento difuso de ambos os pulmões por extensas opacidades em vidro fosco associadas a focos de consolidação, muitas dessas configurando o sinal do halo invertido. O rastreamento para múltiplos patógenos respiratórios foi positivo para SARS-CoV-2 (COVID-19).

O sinal do halo invertido, definido como uma área com atenuação em vidro fosco circundada, parcial ou completamente, por um anel de consolidação, é um achado radiológico observado na pneumonia pelo novo coronavírus, já sendo relatado em outras pneumonias virais.^(1,2) Quando identificado, ocorre naquelas apresentações com sintomas mais tardios, sugerindo a correlação fisiopatológica subjacente do processo da doença conforme ela se organiza.⁽²⁾ Tais achados favorecem o processo de pneumonia em organização como um dos mecanismos de injúria pulmonar.⁽³⁾

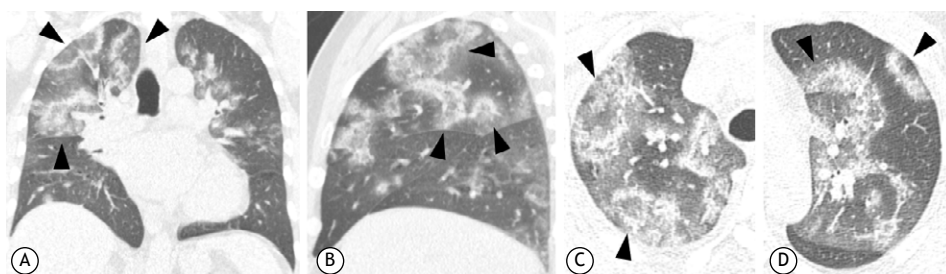


Figura 1. Imagens de TC multidetectors em reconstruções coronal (A), sagital (B) e axial (C e D) evidenciando múltiplas áreas de vidro fosco difusas em ambos os pulmões e circundadas por anéis de consolidação, completos e incompletos, configurando o sinal do halo invertido (setas), em um paciente do sexo masculino, 56 anos, com pneumonia por COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, Souza AS Jr, Meirelles GSP, Fagundes J, et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest*. 2012;141(5):1260–1266. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1050>
2. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to
- Duration of Infection [published online ahead of print, 2020 Feb 20]. *Radiology*. 2020;200463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>
3. Wu Y, Xie YL, Wang X. Longitudinal CT Findings in COVID-19 Pneumonia: Case Presenting Organizing Pneumonia Pattern. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1):e200031. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200031>



Aspergilose endobrônquica

Laerte Pastore Junior¹ , Ricardo Antônio Bonifácio de Moura² ,
Rodrigo Romling Rotheia Júnior²

Homem, 68 anos de idade, em pós-operatório de esofagectomia por videotoracoscopia devido a adenocarcinoma de esôfago, apresentou escape aéreo pelo sistema de drenagem torácica Thopaz⁺ (Medela, Baar, Suíça) com fluxo aproximado de 3,0-3,5 L/min como complicação do procedimento cirúrgico. O exame físico mostrou sons respiratórios normais bilateralmente, além de drenagem habitual de fluido pelo dreno (150-200 mL/dia) e TC de tórax em corte sagital sem alterações evidentes em anatomia brônquica (Figura 1). Foi solicitada broncoscopia para exame da árvore brônquica, suspeitando-se de fistula aérea em árvore superior.⁽¹⁾ Realizou-se uma biópsia incisional de lesão vilosa enegrecida e vegetativa (Figura 2) do brônquio fonte direito. O exame microbiológico direto e culturas revelaram *Aspergillus niger* (Figura 2), sem comprometimento vascular. O diagnóstico de aspergilose endobrônquica (AE) foi realizado.

A AE é uma doença rara caracterizada pelo crescimento de *Aspergillus* sp. dentro do lúmen bronquial. A AE é

uma forma não invasiva da aspergilose, e muitos casos têm o diagnóstico incidental em pacientes submetidos à broncoscopia por outras razões que não a suspeita diagnóstica inicial.⁽²⁾ O paciente foi tratado com voriconazol e micafungina por duas semanas.⁽³⁾ Após um mês, não havia sinais clínicos de aspergilose invasiva ou complicações do tratamento.



Figura 1. Corte sagital de TC de tórax. Não há evidente identificação da lesão vegetante em brônquio primário direito e secundários (incluindo brônquio do lobo superior direito) por esse método de imagem.



Figura 2. Em A, imagem demonstrando lesão macroscópica em brônquio do lobo superior direito por *Aspergillus niger*. Em B, fotomicrografia por método microbiológico direto (H&E; aumento, 150x).

REFERÊNCIAS

1. Argento AC, Wolfe CR, Wahidi MM, Shofer SL, Mahmood K. Bronchomediastinal fistula caused by endobronchial aspergilloma. Ann Am Thorac Soc. 2015 Jan;12(1):91-5. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201406-247BC>
2. Araújo D, Figueiredo M, Monteiro P. Endobronchial aspergilloma: An unusual presentation of pulmonary aspergillosis. Rev Port Pneumol (2006). 2016;22(1):61-2. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.07.003>
3. Sales Mda P. Chapter 5–Aspergillosis: from diagnosis to treatment. J Bras Pneumol. 2009;35(12):1238-44. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001200012>

1. UTI Geral, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.

2. Residência em Medicina Intensiva, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo (SP) Brasil.



Diferença entre capacidade vital lenta e capacidade vital forçada no diagnóstico de limitação ao fluxo aéreo

Carlos Alberto de Castro Pereira¹ 

Em um artigo publicado no JBP, Fernandez et al.⁽¹⁾ avaliaram 187 pacientes encaminhados para a realização de testes de função pulmonar e concluíram que a diferença entre a CVL e CVF ($\Delta CVL-CVF$) acima de 0,20 L é útil para definir a limitação ao fluxo aéreo (LFA) em casos com testes normais e para reduzir os casos chamados de inespecíficos (redução proporcional de CVF e VEF_1). Em 82 casos a espirometria forçada já caracterizava LFA.⁽¹⁾

O valor de 0,20 L foi sugerido nas diretrizes para testes de função pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia de 2002.⁽²⁾ Em 2019, Saint-Pierre et al.⁽³⁾ avaliaram provas funcionais de 13.893 indivíduos e relataram que a relação VEF_1/CVF preservada com VEF_1/CV reduzida foi observada em 20,4% dos casos. O baixo valor previsto utilizado naquele estudo para caracterizar o limite inferior da relação VEF_1/CVF reduz muito a sensibilidade desse parâmetro para a detecção de LFA.

Diversas considerações devem ser feitas acerca da $\Delta CVL-CVF$. A maior compressão do gás alveolar na manobra forçada resulta de diversos fatores, incluindo a presença de doença obstrutiva, maior esforço muscular e maior volume de gás no tórax a ser comprimido. Desde que a compressão do gás é baseada no esforço muscular durante a manobra expiratória máxima, pode-se observar algum grau de compressão em todos os indivíduos normais. Soares et al.⁽⁴⁾ mediram os volumes pulmonares em uma amostra de 244 indivíduos normais no Brasil. Naquela amostra, 10% tinham $\Delta CVL-CVF$ acima de 0,20 L. Quando comparados aos demais, verificou-se que aqueles casos eram mais frequentemente do sexo masculino e tinham estatura e CVF maiores, um perfil característico do que se denomina variante do normal, pela geração de maior esforço expiratório em homens com pulmões maiores.

Como Fernandez et al.,⁽¹⁾ a maioria dos autores utilizam valores em porcentagem do previsto para a CVL pressupondo que esses são iguais aos derivados para a CVF. Não são. Kubota et al.⁽⁵⁾ avaliaram a função pulmonar em 20.341 indivíduos normais no Japão e observaram que, como esperado pela perda da retração elástica, a $\Delta CVL-CVF$ aumenta com a idade, mas uma maior diferença também foi observada em certos indivíduos mais jovens. Não é surpreendente que Saint-Pierre et al.⁽³⁾ reconheçam que, em idosos, nos quais a prevalência de DPOC é maior, a relação VEF_1/CVL não deve ser considerada.

No estudo de Fernandez et al.,⁽¹⁾ metade da amostra era constituída de obesos. A $\Delta CVL-CVF > 0,20$ L foi significativamente associada com um índice de massa corpórea > 30 kg/m². Igualmente, Saint-Pierre et al.⁽³⁾ observaram menores valores para a relação VEF_1/CVL vs. VEF_1/CVF em obesos. Valores de referência em geral excluem obesos, e, portanto, a $\Delta CVL-CVF$ em obesos sem doenças cardiopulmonares, é indisponível em grandes amostras. Campos et al.⁽⁶⁾ avaliaram 24 indivíduos antes e depois de cirurgia bariátrica e mostraram que a $\Delta CVL-CVF$ caiu de 0,21 L para 0,080 L após a intervenção. Obesos têm menor CVF em comparação à CVL. Muitos obesos têm o padrão denominado inespecífico, e cautela deve ser tomada para pressupor que a medida da CVL resolve o problema, sem as medidas de CPT e VR. A CVL na faixa prevista não exclui a possibilidade de CPT reduzida se for utilizada uma equação de valores em porcentagem do previsto adequada.

No estudo de Fernandez et al.,⁽¹⁾ os valores para condutância específica das vias aéreas e para o VR não diferiram entre os grupos com e sem $\Delta CVL-CVF > 0,20$ L. Esses dados são surpreendentes, visto que a consistência com outros dados indicativos de obstrução deveria ter sido observada. Finalmente, valores para os fluxos médios e ao final da expiração não foram referidos, os quais poderiam detectar obstrução com uma relação VEF_1/CVF na faixa prevista.

Pacientes com doença obstrutiva tem mais frequentemente $\Delta CVL-CVF > 0,20$ L em comparação a indivíduos normais — 20% em 190 casos avaliados no Centro Diagnóstico Brasil em comparação a 10% em indivíduos normais (dados não publicados) — porém, a diferença em casos com limitação leve do fluxo aéreo foi semelhante à observada em indivíduos normais.

Consideramos temerário, em pacientes com valores para a espirometria forçada completamente dentro da faixa de referência, incluindo fluxos terminais, caracterizar a presença de LFA apenas pela $\Delta CVL-CVF > 0,20$ L, ou mesmo $> 0,25$ L, como sugerido por Saint-Pierre et al.⁽³⁾ A obtenção de valores aceitáveis e reprodutíveis para medida da CVL é morosa. O tempo tomado em um laboratório com elevada demanda de exames não justifica seu uso na rotina, devido a seu significado incerto em comparação à medida da espirometria forçada.

REFERÊNCIAS

1. Fernandez JJ, Castellano MVCO, Vianna FAF, Nacif SR, Rodrigues Junior R, Rodrigues SCS. Clinical and functional correlations of the

difference between slow vital capacity and FVC. J Bras Pneumol. 2019;46(1):e20180328. https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180328

2. Pereira CA. Espirometria. In: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. J Pneumol. 2002;28(Suppl 3):S1-S82.
3. Saint-Pierre M, Ladha J, Berton DC, Reimao G, Castelli G, Marillier M, et al. Is the Slow Vital Capacity Clinically Useful to Uncover Airflow Limitation in Subjects With Preserved FEV1/FVC Ratio?. Chest. 2019;156(3):497–506. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.001>
4. Soares MR, Pereira CAC, Lessa T, Guimarães VP, Matos RL, Rassi RH. Diferença entre CV lenta e forçada e VEF₁/CV e VEF₁/CVF em adultos brancos normais em uma amostra da população brasileira. In: Proceedings of the 18th Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia; 2019 Nov 20-23; São Paulo. Pneumol Paulista. Supplementary edition: P35.
5. Kubota M, Kobayashi H, Quanjer PH, Omori H, Tatsumi K, Kanazawa M, et al. Reference values for spirometry, including vital capacity, in Japanese adults calculated with the LMS method and compared with previous values. Respir Investig. 2014;52(4):242–250. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2014.03.003>
6. Campos EC, Peixoto-Souza FS, Alves VC, Basso-Vanelli R, Barbalho-Moulim M, Laurino-Neto RM. Improvement in lung function and functional capacity in morbidly obese women subjected to bariatric surgery. Clinics (Sao Paulo). 2018;73:e20. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e20>

Resposta dos autores

Jonathan Jerias Fernandez^{1,2}, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano³,
Flavia de Almeida Filardo Vianna³, Sérgio Roberto Nacif¹, Roberto Rodrigues Junior⁴,
Sílvia Carla Sousa Rodrigues^{1,5}

No artigo de Fernandez et al., o diagnóstico de distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) foi feito se houve redução da razão VEF_1/CV lenta (CVL) e/ou VEF_1/CVF .⁽¹⁾ O achado isolado de $\Delta CVL-CVF \geq 200$ mL não definiu DVO. Como salienta a correspondência, em 82 de 187 casos, a razão VEF_1/CVF já revelava DVO; porém, em 46 (25%) daqueles casos houve discordância entre os diagnósticos, semelhante ao observado por Saint-Pierre et al.^(1,2) Em 21 de 73 casos de espirometria normal e em 15 de 32 casos de distúrbio inespecífico pela análise dos parâmetros da manobra expiratória forçada, a obstrução foi revelada apenas pela redução de VEF_1/CVL .⁽¹⁾

Kubota et al.⁽³⁾ avaliaram indivíduos normais, observando, em idosos, maior $\Delta CVL-CVF$, provavelmente por causa de aprisionamento aéreo ou esvaziamento pulmonar heterogêneo na manobra expiratória forçada pela perda da retração elástica; essa diferença foi menos pronunciada em jovens. Dessa forma, os autores sugeriram que “valores de referência para CVL seriam preferíveis para a interpretação da função pulmonar em idosos”.⁽³⁾ Pistelli et al.⁽⁴⁾ também calcularam valores preditos para CVL, observando apenas 50 mL de diferença entre os valores médios de CVL e CVF; entretanto, a faixa estudada (8-64 anos) foi mais jovem do que a no estudo de Kubota et al. (17-95 anos).^(3,4) Não existem valores preditos nacionais (derivados da espirometria) para CVL.

Em nosso estudo, os valores da condutância específica não diferiram entre aqueles com e sem $\Delta CVL-CVF \geq 200$ mL, podendo isso ter ocorrido pelas características da amostra, que também incluiu indivíduos com pneumopatias intersticiais (como sarcoidose, pneumonite por hipersensibilidade e fibrose com enfisema), nos quais as alterações no volume e fluxo podem ser mascaradas pelo balanço do comprometimento intersticial e das vias aéreas.

Outrossim, reduções do $VEF_1\%$ e de $VEF_1/CV(F)$, DVO, capacidade residual funcional aumentada e razão capacidade inspiratória/CPT reduzida (achados de limitação ao fluxo e aprisionamento aéreo) foram preditores da $\Delta CVL-CVF \geq 200$ mL.

A $\Delta CVL-CVF$ correlaciona-se positivamente com o índice de massa corpórea, e a análise de VEF_1/CVL pode aumentar a prevalência do diagnóstico de DVO. Geralmente, a capacidade residual funcional e o volume de reserva expiratório são os volumes mais afetados na obesidade, sendo o comprometimento da CPT menos pronunciado. Em casos individualizados, principalmente se há dissonância com o quadro clínico, a pletismografia é fundamental para avaliar os mecanismos subjacentes à redução da $CV(F)$ e VEF_1 .

A redução isolada dos fluxos terminais (semelhantemente à $\Delta CVL-CVF \geq 200$ mL) deve ser suportada por outros testes funcionais para confirmar DVO. No estudo de Saint-Pierre et al.,⁽²⁾ casos discordantes (VEF_1/CVF normal, mas VEF_1/CVL reduzida) apresentavam menores valores de $FEF_{25-75\%}$.

A avaliação da $\Delta CVL-CVF$ é uma informação adicional, podendo ocorrer em indivíduos saudáveis por compressão dinâmica das vias aéreas no esforço (jovens) ou pela perda da retração elástica (idosos), mas também pode ser resultado de limitação ao fluxo aéreo. Recomendações da *American Thoracic Society* continuam orientando o uso da maior CV para compor o denominador da razão $VEF_1/CV(F)$.⁽⁵⁾

No Laboratório de Função Pulmonar do Instituto de Assistência ao Servidor Público Estadual de São Paulo realizamos aproximadamente 800 exames/mês. Atendemos uma ampla faixa etária com ampla variedade e complexidade de doenças. A manobra lenta é realizada sem molestar a rotina do laboratório, e a análise de seus parâmetros também acrescenta informações sobre a resposta ao broncodilatador.

REFERÊNCIAS

1. Fernandez JJ, Castellano MVCO, Vianna FAF, Nacif SR, Rodrigues Junior R, Rodrigues SCS. Clinical and functional correlations of the difference between slow vital capacity and FVC. *J Bras Pneumol*. 2019;46(1):e20180328. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180328>
2. Saint-Pierre M, Latha J, Berton DC, Reimao G, Castelli G, Marillier M, et al. Is the Slow Vital Capacity Clinically Useful to Uncover Airflow Limitation in Subjects With Preserved FEV1/FVC Ratio?. *Chest*. 2019;156(3):497–506. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.001>
3. Kubota M, Kobayashi H, Quanjer PH, Omori H, Tatsumi K, Kanazawa M, et al. Reference values for spirometry, including vital capacity, in Japanese adults calculated with the LMS method and compared with previous values. *Respir Investig*. 2014;52(4):242–250. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2014.03.003>
4. Pistelli F, Bottai M, Viegi G, Di Pede F, Carrozzi L, Baldacci S, et al. Smooth reference equations for slow vital capacity and flow-volume curve indexes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3 Pt 1):899–905. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.3.9906006>
5. Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1463–1472. doi:10.1164/rccm.201710-1981ST

1. Laboratório de Função Pulmonar, Instituto de Assistência ao Servidor Público Estadual de São Paulo - IAMSPE - São Paulo (SP), Brasil.

2. Universidade Federal do ABC, Santo André (SP) Brasil.

3. Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

4. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP) Brasil.

5. Laboratório de Função Pulmonar, Alta Excelência Diagnóstica, São Paulo (SP) Brasil.



O Jornal Brasileiro de Pneumologia (J Bras Pneumol) ISSN-1806-3713, publicado bimestralmente, é órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Na versão eletrônica do Jornal (www.jornaldepneumologia.com.br, ISSN-1806-3756) todos os artigos serão disponibilizados tanto em língua latina como em inglês. A impressão de figuras coloridas é opcional e os custos relativos a esse processo serão transferidos aos autores. Favor entrar em contato com a secretaria do Jornal para esclarecimentos adicionais.

O Jornal Brasileiro de Pneumologia apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Apresentação e submissão dos manuscritos

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria *home-page* do Jornal. As instruções estão disponíveis no endereço www.jornaldepneumologia.com.br/sgp. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. Com exceção de trabalhos de excepcional complexidade, a revista considera 8 o número máximo aceitável de autores. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria do Jornal descrevendo a participação de cada um no trabalho. Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição, disponível no site da revista. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: proteína C reativa (PCR). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos. Ao longo do texto evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas. Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo,

o nome do fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "...esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)..." No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "...tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA)..." A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Instruções especiais se aplicam para confecção de Suplementos Especiais e Diretrizes, e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na *homepage* do jornal. A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

A página de identificação do manuscrito deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão o Resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Devem ser fornecidos de três a seis termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os *keywords* em inglês devem ser baseados nos MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponíveis no endereço eletrônico <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados somente.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 8. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 60.

Ensaio pictórico: Serão igualmente realizados a convite, ou após consulta dos autores ao Conselho Editorial. O texto não deve ultrapassar 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 12 e as referências bibliográficas não devem exceder 30.

Comunicações Breves: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e tabelas. O número total de tabelas e/ou figuras não deve exceder 2 e o de referências bibliográficas 20. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida.

Carta ao Editor: Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas à matéria anteriormente publicada, ou a algum tema médico relevante. Serão avaliados também o relato de casos incomuns. Deve ser redigida de forma sucinta, corrida e sem o item introdução. Não deve apresentar resumo/abstract e nem palavras-chave/keywords. Não deve ultrapassar 1000 palavras e ter no máximo duas figuras e/ou tabelas. Admitimos que as figuras sejam subdivididas em A, B, C e D, mas que se limitem apenas duas. As referências bibliográficas devem se limitar a dez.

Correspondência: Serão consideradas para publicação comentários e sugestões relacionadas a matéria anteriormente publicada, não ultrapassando 500 palavras no total.

Imagens em Pneumologia: o texto deve ser limitado ao máximo de 200 palavras, incluindo título, texto e até 3 referências. É possível incluir até o máximo de 3 figuras, considerando-se que o conteúdo total será publicado em apenas uma página.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG.

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem de entrada. A apresentação deve seguir o formato "*Vancouver Style*", atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext>.

noprov.html Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos:

Artigos regulares

1. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs AC et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomized study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):304-13.
2. Capelozzi VL, Parras ER, Ab'Saber AM. Apresentação anatomopatológica das vasculites pulmonares. *J Bras Pneumol*. 2005;31 Supl 1:S9-15.

Resumos

3. Rubin AS, Hertz JL, Souza FJFB, Moreira JS. Eficácia imediata do formoterol em DPOC com pobre reversibilidade [resumo]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Supl 5:S219.

Capítulos de livros

4. Queluz T, Andres G. Goodpasture's syndrome. In: Roitt IM, Delves PJ, editors. *Encyclopedia of immunology*. London: Academic Press; 1992. p.621-3.

Teses

5. Martinez TY. Impacto da dispnéia e parâmetros funcionais respiratórios em medidas de qualidade de vida relacionada a saúde de pacientes com fibrose pulmonar idiopática [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Artigos publicados na internet

6. Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6) :[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/endereços eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações

Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em *International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006*. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência deve ser enviada para:

Prof. Dr. Rogério Souza

Editor-Chefe do Jornal Brasileiro de Pneumologia
SCS - Quadra 01 - Bloco K - salas 203/204 -
Ed. Denasa. Asa Sul - Brasília/DF - 70398-900.
Telefones/Fax: 0xx61-3245-1030,
0xx61-3245-6218, 0800 61 62 18

E-mail do Jornal Brasileiro de Pneumologia:

jpneumo@jornaldepneumologia.com.br
(Assistente Editorial - Luana Campos)

Estaduais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ASSOCIAÇÃO ALAGOANA DE DOENÇAS DO TÓRAX - AADT

Presidente: Tadeu Peixoto Lopes
 Secretário: Artur Gomes Neto
 Endereço: Rua Professor José Silveira Camerino, nº 1085/ Sala 501, Pinheiro, 57057-250- Maceió – AL
 CEP: (82) 30321967
 Telefone: sociedadealagoana.dt@gmail.com
 E-mail: tadeupl@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO AMAZONENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Mário Sergio Monteiro Fonseca
 Secretária: Tatiana Minda Herculanio Cattebeke
 Endereço: Av. Eduardo Ribeiro, nº 520, 12º andar, Sala 1204, Edifício Manaus SH Centro - Centro 69020030- Manaus – AM
 CEP: (92) 2101-2586, (92) 98120-4400
 Telefone: aapctmanaus@gmail.com
 E-mail: ms-fonseca@uol.com.br

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA - ACAPT

Presidente: Antônio César Cavallazzi
 Vice Presidente: Roger Pirath Rodrigues
 Endereço: Rodovia SC, 401 Km 4 – 3854 - Saco Grande
 CEP: 88.032 - 005 - Florianópolis – SC
 Telefone: (48)32310314
 E-mail: acapti@acapti.org.br | acavallazzi@uol.com.br
 Site: www.acapti.org.br

ASSOCIAÇÃO DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA DO RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Suzianne Ruth Hosannah de Lima Pinto
 Secretária: Soraia Bernardo Monteiro Cardoso
 Endereço: Av. Campos Sales, 762 - Tirol
 CEP: 59.020-300 - Natal – RN
 Telefone: (84) 99169.9973
 E-mail: suzirh@gamil.com | rnapct@gmail.com

ASSOCIAÇÃO MARANHENSE DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Maria do Rosário da Silva Ramos Costa
 Secretário: João Batista de Sá Filho
 Endereço: Travessa do Pimenta, 46 - Olho D'Água
 CEP: 65.065-340 - São Luís – MA
 Telefone: (98) 32486379/21091295 - (98)999736600
 E-mail: rrcosta2904@gmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: José Tadeu Colares Monteiro
 Secretária: Lilian França dos Santos Monteiro Pereira
 Endereço: Passagem Bolonha, 134, Bairro Nazaré
 CEP: 66053-060 - Belém – PA
 Telefone: (91)989346998
 E-mail: spapnt@gmail.com | tadeucolares@hotmail.com

ASSOCIAÇÃO PARAENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (APPT)

Presidente: Irinei Melek
 Secretário: Aquila Andrade Carneiro
 Endereço: Av. Sete de Setembro, 5402 - Conj. 105, 10º andar Batel
 CEP: 80240-000 - Curitiba – PR
 Tel/fax: (41) 3342-8889
 E-mail: contato@pneumopr.org.br
 Site: www.pneumopr.org.br

ASSOCIAÇÃO PERNAMBUCANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Adriana Vellozo Gonçalves
 Secretária: Danielle Cristina Silva Climaco
 Endereço: Rua João Eugênio de Lima, 235 - Boa Viagem
 CEP: 51030-360 - Recife – PE
 Tel/fax: (81)988817435 -
 E-mail: pneumopernambuco@gmail.com
 Site: adrianaaveloz@hotmail.com

SOCIEDADE BRASILENSE DE DOENÇAS TORÁCICAS

Presidente: Nathali Mireise Costa Ferreira
 Secretária: Milena Zamian Danilow
 Endereço: Setor de Clubes Sul, Trecho 3, Conj. 6
 CEP: 70.200-003 - Brasília – DF
 Tel/fax: (61) 3245-8001
 E-mail: sbdt@ambr.org.br

SOCIEDADE CEARENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Ricardo Coelho Reis
 Secretário: Ivan Guerra De Araújo Freitas
 Endereço: Av. Dom Luis, 300, sala 1122, Aldeota
 CEP: 60160-230 - Fortaleza – CE
 Telefone: (85) 3092-0401/3264-9466
 E-mail: assessoria@sctpt.org.br ; amc@amc.med.br
 Site: www.sctpt.org.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DA BAHIA

Presidente: Rosana Nunes de Abreu Franco
 Secretária: Larissa Voss Sadigursky
 Endereço: ABM - Rua Baependi, 162, Sala 03 - Terreo- Ondina
 CEP: 40170-070 - Salvador – BA
 Tel/fax: (71) 33326844
 E-mail: pneumoba@gmail.com | spba@outlook.com.br

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA DO ESPÍRITO SANTO - SPES

Presidente: Rafael de Castro Martins
 Secretária: Karina Tavares Oliveira
 Endereço: Rua Eurico de Aguiar, 130, Sala 514, Ed. Blue Chip, Praia do Campo 29.055-280 - Vitória – ES
 CEP: (27) 3345-0564 - (27)999826598
 Telefone: rafaelcastromartins@gmail.com
 E-mail:

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO - SPMT

Presidente: Carlos Fernando Gossn Garcia
 Secretária: Karla de Moura Carlos
 Endereço: Av. Miguel Sutil, n 8000, Ed. Santa Rosa Tower, sala 1207 78040-400- Cuiabá – MT
 CEP: (65)999681445
 Telefone: cffgarcia@yahoo.com.br
 E-mail:

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO MATO GROSSO DO SUL

Presidente: Henrique Ferreira de Brito
 Secretário: Luiz Armando Pereira Patusco
 Endereço: Rua 15 de novembro, 2552, Ed. One Offices, Sala 901 79020-300- Campo Grande - MS
 CEP: (67)981628382 – (67)33274110
 Telefone: especialidades@amms.com.br
 E-mail:

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Presidente: Fernanda de Carvalho de Queiroz Mello
 Secretário: Ricardo Luiz de Menezes Duarte
 Endereço: Largo do Machado, 21, GR. 08, sala 914, Catete 22221-020 - Rio de Janeiro – RJ
 CEP: (21) 3852-3677
 Tel/fax: soperj@soperj.com.br
 E-mail: www.soperj.com.br
 Site:

SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Gustavo Chatkin
 Vice Presidente: Paulo Roberto Goldenfum
 Endereço: Av. Ipiranga, 5.311, sala 403 90.610-001 - Porto Alegre – RS
 CEP: (51) 3384-2889
 Telefone: sptps.secretaria@gmail.com
 E-mail: www.sptps.org.br
 Site:

SOCIEDADE GOIANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Karla Cristina de Moraes Arantes Curado
 Secretária: Roseliane de Souza Araújo
 Endereço: Galeria Pátio 22, Rua 22 nº 69, Sala 17, Setor Oeste 74.120-130 - Goiânia – GO
 CEP: (62)3251-1202 / (62) 3214-1010
 Telefone: sgpt2007@gmail.com | karlacurado1@hotmail.com
 E-mail:

SOCIEDADE MINEIRA DE PNEUMOLOGIA E CIRURGIA TORÁCICA

Presidente: Marcelo Bicalho de Fuccio
 Secretário: Luciana Macedo Guedes
 Endereço: Av. João Pinheiro, 161 - sala 203 - Centro 30.130-180 - Belo Horizonte – MG
 CEP: (31) 3213-3197
 Tel/fax: smpct@smpct.org.br
 E-mail: www.smpct.org.br
 Site:

SOCIEDADE PARAIBANA DE TISIOLOGIA E PNEUMOLOGIA

Presidente: Maria Eneida Claudino Aquino Scuarcialupi
 Secretária: Gerlânia Simplicio Sousa
 Endereço: Rua José Florentino Jr. 333– Tambauzinho 58042-040 – João Pessoa – PB
 CEP: (83)38863700
 Telefone: enedinapneumo@enedinapneumo.com
 E-mail:

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Frederico Leon Arrabal Fernandes
 Secretário: Rodrigo Abensur Athanasio
 Endereço: Rua Machado Bittencourt, 205, 8º andar, conj. 83 - Vila Clementino 04.044-000 São Paulo – SP
 CEP: 0800 17 1618
 Telefone: sppt@sppt.org.br
 E-mail: www.sppt.org.br
 Site:

SOCIEDADE PIAUIENSE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Braulio Dyego Martins Vieira
 Secretária: Tatiana Santos Malheiros Nunes
 Endereço: Avenida Jose dos Santos e Silva, 1903, Nucleo de Cirurgia Torácica 64001-300- Teresina – PI
 CEP: (86)32215068 - (86)999306664
 Telefone: brauliodyego@gmail.com
 E-mail:

SOCIEDADE SERGIPANA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Presidente: Edson Franco Filho
 Secretário: Almiro Alves de Oliveira Sobrinho
 Endereço: Av. Gonçalves Prado Rollemberg, 211, Sala 206-Centro Médico - Bairro São José 49050-370- Aracaju - SE
 CEP: (79) 999814482
 Telefone: edac@uol.com.br
 E-mail:



40° Congresso Brasileiro de
Pneumologia e Tisiologia

16° Congresso Brasileiro de
Endoscopia Respiratória

11° Congresso Luso-Brasileiro de
Pneumologia

08 a 11 de outubro de 2020
Centro de Convenções Royal Hall
CAMPINAS / SP